



**FRIEDRICH-SCHILLER-
UNIVERSITÄT
JENA**

Mg- und Zn-substituierte bioaktive Gläser und ihre Glasionomerezemente

Dissertation

(kumulativ)

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)

vorgelegt dem Rat der Chemisch-Geowissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Schiller Universität Jena

von Roland Wetzel M.Sc.
geboren am 07.02.1989 in Halberstadt

Gutachter:

1. Prof. Dr. Delia S. Brauer

2. Prof. Dr. Felix H. Schacher

Tag der öffentlichen Verteidigung: 9. Dezember 2020

Danksagung

Zu Beginn möchte ich einen großen Dank an Professor Dr. Delia Brauer aussprechen. Ich danke für die stets wissenschaftlichen Diskussionen und wertvollen Ratschläge aus ihrem reichen Erfahrungsschatz, der stetigen Betreuung und der Möglichkeit meine Aufgaben und Ideen flexibel umzusetzen.

Des weiteren gilt mein Dank Professor Dr. Felix Schacher, sowohl für die konstruktiven Diskussionen, vor allem im Bereich der Polymere als auch für die Erstellung des Zweitgutachtens.

Ebenfalls bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern des Otto-Schott-Institutes für Materialforschung, mit denen ich in den letzten 4 Jahren zusammenarbeiten durfte (Juliane, Oliver, Wolfram, Thilo, Altair, Franzi, Nutty, Jan, Roman, Oli E., Philip, René, Dahiana). Ich werde immer an die zielführenden Diskussionen und Unterhaltungen denken und bin darüber hinaus dankbar für die Freundschaften, die bereits vorher oder während der Zeit als Doktorand am Otto-Schott-Institut entstanden sind.

Des weiteren sollen an dieser Stelle die technischen Mitarbeiter erwähnt werden, die stets ein offenes Ohr hatten und hilfreich zur Seite standen. Vielen Dank an Gabriele Möller für die Glaspräparation, Steffi Ebbinghaus für die thermischen Analysen, Angelika Hacker für die helfenden Hände bei jeglicher Aufgabe sowie Thomas Kittel und Dietmar Güttler.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie Dank aussprechen. Ich danke meinen Eltern, die mich während meiner Kindheit, Jugend sowie meines Studiums unterstützt haben und mir die Freiheit gegeben haben, meinen Weg zu gehen. Mein größter Dank geht an meine Frau Susi für das stets offene Ohr, die Unterstützung sowie Geduld auch in den stressigen Zeiten.

Inhaltsverzeichnis

1	Literaturübersicht	1
1.1	Biomaterialien	1
1.2	Glas	3
1.2.1	Glasstruktur	3
1.2.2	Chemische Beständigkeit von Silicatgläsern	6
1.2.3	Bioaktives Glas	9
1.2.4	Thermische Eigenschaften von bioaktiven Gläsern	11
1.2.5	Einbau therapeutischer Ionen	12
1.2.6	Mg- und Zn-haltige bioaktive Gläser	14
1.2.7	Untersuchung der Bioaktivität	18
1.3	Glasionomerzemente	21
1.3.1	Variation der Zementzusammensetzung	22
1.3.2	Aluminium-freie Glasionomerzemente	26
2	Zielstellung und experimentelles Design	29
3	Diskussion	33
4	Publikationen	53
4.1	Low Mg or Zn substitution for improved thermal properties of Bioglass 45S5	53
4.2	Mg or Zn for Ca substitution improves the sintering of Bioglass 45S5	59
4.3	Influence of low amounts of zinc or magnesium substitution on ion release and apatite formation of Bioglass 45S5	71
4.4	Apatite formation of substituted Bioglass 45S5: SBF vs. Tris	86

4.5	Glass ionomer bone cements based on magnesium-containing bioactive glass	92
4.6	Effect of poly(acrylic acid) architecture on setting and mechanical properties of glass ionomer cements	106
5	Zusammenfassung	117
6	Conclusion	121
7	Experimentelle Durchführung und Analyseverfahren . .	125
7.1	Glas	125
7.1.1	Glasherstellung	125
7.1.2	Glasstruktur	127
7.1.3	Thermische Analyse	128
7.1.4	Statische Löslichkeitsversuche	131
7.1.5	Dynamische Löslichkeitsversuche	133
7.2	Glasionomerzement	134
7.2.1	Zementherstellung	134
7.2.2	Charakterisierung der Aushärtereaktion	136
7.2.3	Druckfestigkeit	138
	Literaturverzeichnis	V
8	Anrechnung der Publikationsäquivalente	XXXI
9	Erklärung zu den Eigenanteilen des Promovenden . .	XXXIII
10	Einverständniserklärung des Betreuers	XXXV
11	Selbstständigkeitserklärung	XXXVII
12	Lebenslauf	XXXIX
13	Veröffentlichungen	XLI
14	Wissenschaftliche Vorträge & Poster	XLIII

Abbildungsverzeichnis

1.1	Schematische Darstellung der (a) <i>continuous random network-Theorie</i> sowie der <i>modified random network-Theorie</i>	4
1.2	Q^n -Gruppen für ein SiO_4 -Tetraeder.	5
1.3	Auflösung des Alumosilicatglasnetzwerkes unter sauren pH-Bedingungen.	8
1.4	Dissoziationsreaktion der Q-Gruppen im Silicatnetzwerk.	16
1.5	Zweiter Schritt in der Aushärtereaktion von GIZ: (a) Ausbildung von ionischen Brücken zwischen freigesetzten Kationen und vorhandenen Carboxylatgruppen, (b) Matrix des ausgehärteten GIC.	22
1.6	Schematische Darstellung der Entanglements der Polymerketten.	25
1.7	Struktureller Aufbau der Mer-Einheiten der Polycarbonsäuren bzw. der Polyphosphonsäure.	25
1.8	Polymerarchitektur: (a) lineares Polymer, (b) verzweigtes Polymer und (c) Dendrimer.	26
3.1	REM-Bilder gesinterter Glasproben von (a) Bioglas 45S5, (b) Mg50 und (c) Zn50 erhalten mittels Sekundärelektronendetektor. (500-fache Vergrößerung, 15 kV)	37
7.1	Reaktionsschemata der unterschiedlichen Synthesewege der linearen bzw. der verzweigten PAA unter Verwendung der „Strathclyde“-Methode	134
7.2	Messung einer viskosen Probe im Oszillationsrheometer.	136
7.3	(a) FTIR-Spektren des aushärtenden GIZ zu unterschiedlichen Zeitpunkten. (Spektren nomiert auf CH_2 -Bindung bei 1452 cm^{-1}) (b) Berechnetes Aushärteprofil anhand der COO^- - und $COOH$ -Bandenintensität	137

Tabellenverzeichnis

1.1	Glaszusammensetzung von Bioglas 45S5.	9
1.2	SBF Zusammensetzung in mmol/l nach Helebrant bzw. Kokubo gepuffert mit Tris-Puffer.	20
7.1	Nominale Glaszusammensetzungen der auf Bioglas 45S5 basie- renden MgO- bzw. ZnO-Glasreihen (mol%).	126
7.2	Nominale Glaszusammensetzungen der auf dem System SiO ₂ - CaO - CaF ₂ basierenden Glasreihe (mol%).	127
7.3	Reihenfolge und Volumen der verwendeten Salzlösungen zur Herstellung von 1 l SBF-Lösung.	132

1.1 Biomaterialien

Die stetige Steigerung der durchschnittlichen Lebenserwartung ist ein Faktor, der in den nächsten Jahren und Jahrzehnten die Anforderungen und Entwicklungen im medizinischen Bereich beeinflussen und beherrschen wird. Infolgedessen rückt auch die Mobilität der älteren Generation in den Fokus. Wünschenswert ist eine möglichst lange Unabhängigkeit von Hilfsmitteln wie z.B. Rollstühlen oder Rollatoren. Neben altersbedingten Faktoren können Unfälle, Tumore, aber auch Infektionen zu einer Schädigung des menschlichen Knochens führen.[1] Bei therapeutischen Operation von verschlissenen Gelenken und der damit einhergehenden Regeneration des Knochenmaterials, muss diese an die einzelnen Patienten angepasst werden. Hierbei soll vor allem die Zeit reduziert werden, in denen die Patienten beweglich eingeschränkt sind. Für die Entwicklung neuer Produkte, die das Wohl der Patienten weiter verbessern sollen, muss zunächst untersucht werden, ob sich diese für die Anwendung im menschlichen Körper eignen und als Biomaterial eingesetzt werden können.

Ein Biomaterial wird allgemein definiert als ein Material, das allein oder als Teil eines komplexen Systems verwendet werden kann, um ein therapeutisches oder diagnostisches Verfahren zielgerichtet durchzuführen.[2]

Sobald ein Material in Kontakt mit dem menschlichen Gewebe kommt, reagiert dieses in Abhängigkeit von seiner chemischen Zusammensetzung und Mikrostruktur. Dies lässt eine Unterteilung in inerte, resorbierbare und bioaktive Materialien zu.

Inerte Materialien führen zu keiner Reaktion mit dem umgebenden Gewebe. Es kommt lediglich zur Ausbildung einer Bindegewebsschicht, die das eingesetzte Material einkapselt.[3] Hierdurch bildet sich keine Bindung zwischen der eingesetzten Substanz und dem umgebenden Gewebe. Die Befestigung resultiert hierbei lediglich infolge mechanischer Verzahnung. Kommerziell verwendete inerte Materialien sind vor allem Metalle und Metalllegierungen sowie Aluminium- oder Zirkonoxid.[4]

Resorbierbare Materialien sind so konzipiert, dass diese über die Zeit infolge von Auflösungs-, Umwandlungsmechanismen oder Zellresorption restlos verschwinden. Keramiken wie Octacalcium- und Tricalciumphosphate oder Polymere wie Chitosan und Polycaprolacton sind Beispiele für resorbierbare Substanzen.[5] Eine Bindung des umgebenden Gewebes an das Implantatmaterial ist nicht zu detektieren, da infolge der Auflösung des Implantats neugebildetes Gewebe den freiwerdenden Platz ausfüllt.[4]

Bioaktive Materialien sind definiert als Substanzen, die eine spezifische biologische Reaktion des Materials an der Grenzfläche hervorrufen. Infolgedessen bildet sich eine Bindung zwischen dem umgebenden Gewebe und dem eingesetzten Material.[4, 6] Die Bioaktivität eines Materials wird hierbei meist dadurch beschrieben, dass sich eine Hydroxylapatitschicht (HAp-Schicht) auf der Oberfläche des Materials ausbildet. Ein Beispiel für ein bioaktives Material ist das Glas 45S5. Es wird zum Beispiel als Granulat (NovaBone®) in der Orthopädie oder in der Kieferchirurgie verwendet um Knochendefekte zu reparieren.[7] Bioglas 45S5-haltige Zahnpasta (NovaMin) ist in Großbritannien kommerziell erhältlich und unterstützt den Zahnschmelzwiederaufbau.[8] Es sorgt zusätzlich für eine Verringerung der Schmerzempfindlichkeit bei Patienten mit Dentinüberempfindlichkeit.[9]

Die hervorragenden Eigenschaften von Bioglas 45S5 im Bezug auf die Bioaktivität sorgten für eine weitere Untersuchung verschiedenster Glaszusammensetzungen für den Einsatz als Biomaterial. Gläser werden zum Beispiel in Glasionomerkementen in der Zahnmedizin als Restaurationsmaterial oder Klebstoff für Zahnspangen verwendet.[10, 11]

Der nächste Abschnitt behandelt das Thema Glas allgemein. Hierbei werden grundlegende Informationen zur Glasstruktur gegeben und deren Einfluss auf die Eigenschaften besprochen. Im Anschluss wird auf verschiedene Glas basierten Biomaterialien eingegangen.

1.2 Glas

Im Gegensatz zu kristallinen Materialien unterscheiden sich Gläser deutlich in der atomaren Struktur. Ein Kristall besitzt sowohl eine Nah- als auch eine Fernordnung und ist somit aus periodisch wiederkehrenden Struktureinheiten aufgebaut. Die Variation von Bindungswinkeln, -längen oder durch die Rotation der Struktureinheiten um die eigene Achse kommt es in Gläsern zur Störung des Netzwerkes und somit zur Zerstörung der Fernordnung.[12] Infolgedessen weisen Gläser nur eine Nahordnung auf. Zudem zeigen sie einen Glasübergangsbereich.[13] Ab diesem Temperaturbereich haben Gläser eine kontinuierliche Viskositätsabnahme über mehrere Größenordnungen. Dies ermöglicht die einfache Herstellung und Bearbeitung der Gläser in verschiedene Formen (z.B. Fasern, Blöcke).[12]

1.2.1 Glasstruktur

Damit sich ein Glas ausbilden kann, müssen unterschiedliche Voraussetzungen erfüllt sein. Innerhalb der Literatur sind diese jedoch über die letzten Jahrzehnte vieldiskutiert und ein kontroverses Thema. Die am häufigsten zitierte und verwendete Theorie begründet sich auf der durch Zachariasen bereits zu Beginn der Dreißiger Jahre postulierten Netzwerktheorie (continuous random network-Theorie) (Abb. 1.1). Die Möglichkeit eines Materials, ein Glas zu bilden, hängt hierbei von mehreren Aspekten ab [14]:

- Sauerstoffatome sind gebunden an nicht mehr als zwei glasbildenden Kationen.
- Koordinationszahl der Sauerstoffionen ist gering (3 bis 4).
- Kationenpolyeder sind über die Ecken verbunden, nicht über die Flächen.
- Polyeder bilden eine kontinuierliche dreidimensionale Struktur aus, in der jedes Polyeder mindestens über drei Ecken mit dem Nachbarion verbunden ist.

Diese Theorie bezieht zwar die meisten Gläser (Silicat-, Phosphat- oder Boratgläser) ein, die Gesamtheit aller Glasarten wie beispielsweise Multikomponentengläser oder Nichtoxid Gläser wird in dieser Netzwerktheorie nicht berücksichtigt.

Die Variation der Glaszusammensetzung durch das Einbringen von Alkali- oder Erdalkalitionen verändert die Glasstruktur signifikant. Infolge von EXAFS-Untersuchungen postulierte Greaves eine modifizierte Netzwerktheorie (mo-

dified random network-Theorie), die die zusätzliche Beeinflussung der Glasstruktur durch den Einbau weiterer Ionen berücksichtigte. Alkali- oder Erdalkalitionen werden nicht homogen verteilt ins Netzwerk eingebaut. Stattdessen bildet sich ein siliciumreicher Bereich mit vorwiegend über Brückensauerstoffe verbundenen Si-Atome sowie kanalartige Bereiche aus, in denen die eingebauten Wandlerionen umgeben von Trennstellensauerstoffen sind (Abb. 1.1 b).[15]

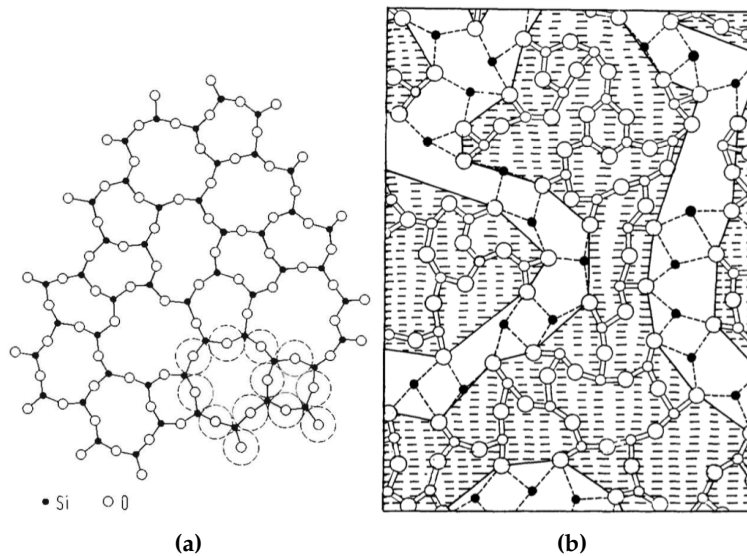


Abb. 1.1: Schematische Darstellung der (a) *continuous random network-Theorie* sowie der *modified random network-Theorie*. [15, 16]

Im Allgemeinen kann ein Glas aus bis zu drei unterschiedlichen Struktureinheiten aufgebaut sein, die nach Dietzel [17] in Abhängigkeit ihrer Feldstärke (F) eingeteilt werden. Diese berechnet sich aus der Ladung Z und dem Ionenradien des Kations (r_a) und des Anions (Sauerstoff) (r_b). [17, 18]

$$F = \frac{Z}{(r_a + r_b)^2} \quad (1.1)$$

Netzwerkbildner ($F > 1.3$) können ohne zusätzlich vorhandene Bestandteile ein Glas bilden (z.B. SiO_2 , P_2O_5). Die Grundeinheiten der in dieser Arbeit betrachteten Silicatgläser bestehen aus SiO_4 -Tetraedern, die über O-Atome (Brückensauerstoffe) mit weiteren SiO_4 -Tetraedern verbunden sind. Hierbei werden diese Einheiten als Q^n -Gruppen bezeichnet, wobei n für die Anzahl an Brückensauerstoffen steht. Ein rein aus SiO_2 aufgebautes Glas besteht dementsprechend theoretisch aus Q^4 -Gruppen (Abb.: 1.2), die ein vollständiges polymerisiertes dreidimensionales Netzwerk ausbilden.

Der Einbau von **Netzwerkwandlern** ($F < 0.4$) sorgt für eine Veränderung innerhalb der Glasstruktur. Alkali- und Erdalkalioxide (z.B. Na_2O , CaO) wandeln die vorhandenen Brückensauerstoffe (Si-O-Si), deren Bindung vorwiegend kovalenten Charakter aufweist, in Trennstellensauerstoffe - TO_4 -Tetraeder (Si-O^-) um. Diese sind ionisch an die Netzwerkwandlerkationen gebunden. Infolgedessen nimmt die Polymerisation und Vernetzung des Glasnetzwerkes ab und es liegen zusätzliche Q^3 , Q^2 , Q^1 oder Q^0 -Gruppen im Glas vor (Abb. 1.2).

Zwischenoxide ($0.4 \leq F \leq 1.3$) sind die dritte mögliche Glaskomponente (z.B. Al_2O_3 , MgO , ZnO). Ihre Feldstärke liegt zwischen denen der Netzbildner und -wandler. Sie können zunächst die Rolle des Netzwerkwandlers im Glas übernehmen. Andererseits können Zwischenoxide auch als Netzbildner fungieren. Sie können zwar häufig kein eigenes Glasnetzwerk ausbilden, jedoch ins Silicatnetzwerk eingebaut werden.

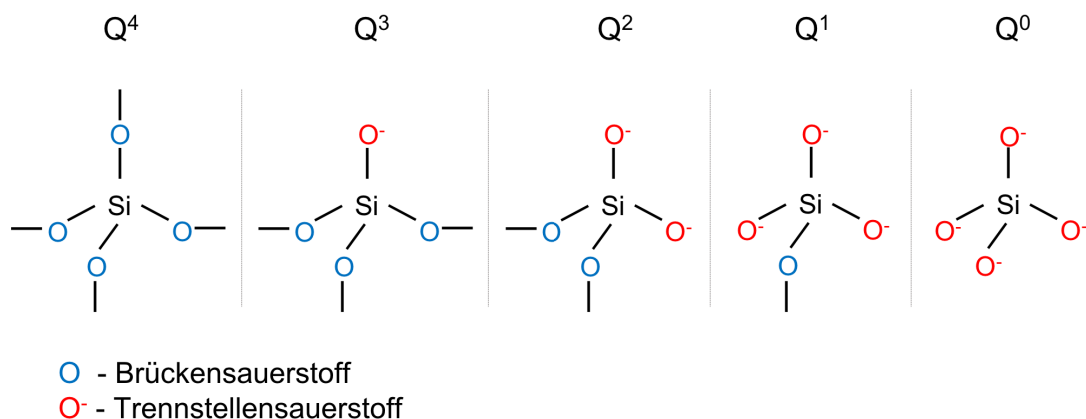


Abb. 1.2: Q^n -Gruppen für ein SiO_4 -Tetraeder.

Ein weiterer Wert, der neben der Q^n -Notation verwendet wird, um eine Aussage über die Glasstruktur in Abhängigkeit der Glaszusammensetzung zu treffen, ist die Netzwerkkonnektivität (NC). Diese gibt die durchschnittliche Anzahl an Brückensauerstoffen pro Glasbildungseinheit (SiO_4 -Tetraeder) an und bietet einen Einblick in die durchschnittliche Netzwerkpolymerisation.

$$\text{NC} = 2 + \frac{\text{BO} - \text{NBO}}{G} \quad (1.2)$$

Hierbei steht BO für die Anzahl an Brückensauerstoffen, NBO für die Anzahl an Trennstellensauerstoffen und G für die Gesamtanzahl an Netzbildneratome.[19]

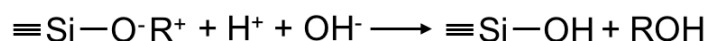
1.2.2 Chemische Beständigkeit von Silicatgläsern

Die chemische Beständigkeit von Gläsern bezieht sich allgemein auf die Stabilität des Glases gegenüber Wasser und wässrigen Lösungen.[20] Reines Silicatglas (Kieselglas, Quarzglas) zeichnet sich durch eine sehr hohe chemische Beständigkeit aus. Jedes SiO_4 -Tetraeder ist mit einem weiteren SiO_4 -Tetraeder verbunden und bildet damit ein vollständig polymerisiertes Netzwerk und erklärt die hohe chemische Beständigkeit.[21–23]

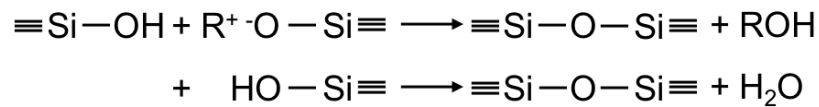
Die Veränderung der Glaszusammensetzung durch die Hinzugabe von Netzwerkwandlern wie Alkali- und Erdalkaliionen führt zur Verringerung der Netzwerkpolymerisation und die chemische Beständigkeit der Silicatgläser nimmt ab. Der Einbau von Na^+ in die Struktur verringert beispielsweise die Säureresistenz.[21, 22]

Von besonderem Interesse ist die Glaslöslichkeit unter neutralen pH-Bedingungen im Hinblick auf die medizinische Anwendung von Gläsern. Durch den Kontakt des Glases mit dem umgebenden Medium kann es durch unterschiedliche ablaufende Reaktionen zur Auflösung des Netzwerkes kommen (Hydratation, Ionenaustauschreaktion, Hydrolyse).[22] Kieselglas zeichnet sich durch seine hervorragende chemische Beständigkeit bei pH-Werten von 2 bis 8 aus. Erst eine Erhöhung des pHs sorgt für einen drastischen Anstieg der Glaslöslichkeit.[22]

Die Korrosion des Silicatglasnetzwerkes beginnt zunächst mit der Hydratation, d.h. Wassermolekülen dringen in das Glasnetzwerk ein. [24] Diese wird maßgeblich durch die vorliegende Struktur des Glases beeinflusst. Damit Wasser eindringen kann, muss ausreichend Platz im Glasnetzwerk vorhanden sein. In Silicatgläsern ergibt sich dieser vorhandene Platz durch die Netzwerk wandler, die den Raum aufweiten.[25] Während der Hydratation kommt es vor allem zur Freisetzung von Netzwerk wandlerionen über einen Ionenaustauschprozess. Hierbei diffundieren zunächst Protonen aus der wässrigen Lösung in das Glasnetzwerk hinein und sorgen infolge einer Platzwechselreaktion für die Freisetzung von Netzwerk wandlerionen (R^+) wie beispielsweise Na^+ oder Ca^{2+} . [26] Hierbei sorgt die Ionenfreisetzung für einen schnellen und starken Anstieg des pH-Wertes der Lösung, [27, 28] wobei die größte pH-Änderung innerhalb der ersten Minuten und Stunden auftritt.[29]



Die entstandene Silanolgruppe (-SiOH) repolymerisiert entweder über die Dehydratisierungsreaktion mit einem Trennstellensauerstoff unter Abspaltung des Netzwerkwandlers und einer Hydroxyl-Gruppe oder mit einer weiteren Silanolgruppe.

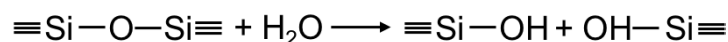


Die ablaufende Reaktion wird hierbei durch die Diffusion der Protonen oder Ionen innerhalb des Glasnetzwerkes beschränkt. Die Diffusionsrate ist proportional zu \sqrt{t} . [22]. Aufgrund ihres geringen Ionenradius und geringen Feldstärke werden Na^+ -Ionen sehr schnell aus dem Glas herausgelöst. Ein hoher Alkalianteil senkt signifikant die chemische Beständigkeit von Silicatgläsern. Aufgrund der Verringerung der Netzwerkkonnektivität und der damit einhergehenden Aufweitung des Glasnetzwerkes, kommt es zudem zur Erhöhung der Anzahl an mobilen Kationen. [22]

Eine weitere Antriebskraft für die ablaufende Diffusion der Ionen ist der Konzentrationsgradient zwischen Lagerungsmedium und der sich in Kontakt mit dieser befindlichen Glasoberfläche. [30] Die Hinzugabe von Erdalkalien zu einem Alkalisilicatglas sorgt wiederum für eine Verbesserung der chemischen Beständigkeit, da diese die Beweglichkeit der Alkaliionen behindern. [22]

Die Verringerung des pH-Wertes auf < 7 sorgt für eine deutliche Steigerung des Ionenaustauschprozesses und somit der Glaslöslichkeit von Alkali- oder Erdalkalisilicatgläsern. Die höhere Konzentration an H^+ -Ionen beschleunigt das Aufbrechen des Glasnetzwerkes über Ionenaustauschprozesse.

Neben der Ionenaustauschreaktion führt zudem die Hydrolyse zur Auflösung des Glasnetzwerkes. Dabei sorgt die direkte Reaktion des Wassers mit dem Glasnetzwerk zum Aufbrechen von Brückensauerstoff-Bindungen und zur Bildung von Silanolgruppen. [24]



Hierbei ist jedoch zu bemerken, dass die Hydrolyse erst ab pH-Bedingungen > 7 an Bedeutung für die Glaszersetzung zunimmt. Durch das Aufbrechen des Silicatnetzwerkes kommt es zur Ausbildung einer offeneren gelartigen Struktur, die das Eindringen des flüssigen Mediums weiter erleichtert und die Löslichkeit des Glases weiter steigert. [22]

Neben den neutralen pH-Bedingungen ist auch die Glaslöslichkeit im sauren Milieu interessant vor allem in Hinblick auf Biomaterialien wie Glasionomerzemente. In den dabei verwendeten Alumosilicatgläsern unterscheidet sich der Einbau des Aluminiums und infolgedessen die Löslichkeitseigenschaften in Abhängigkeit des Netzwerkwandler / Aluminium-Gehalts. Hierbei wird in peralkalisch (Netzwerkwandler > Aluminium), metalumisch (Netzwerkwandler = Aluminium) und peralumisch (Netzwerkwandler < Aluminium) unterschieden.[31]

In peralkalischen Alumosilicatgläsern sorgt der geringe Anteil an Aluminium (2-3%) zu einer Verbesserung der chemischen Beständigkeit unter neutralen pH-Bedingungen. Die zusätzliche Polymersierung des Glasnetzwerkes durch den Einbau der Al^{3+} -Ionen ins Silicatnetzwerk reduziert die Anzahl an Trennstellensauerstoffen. Die Netzwerkwandler fungieren teilweise als Ladungsausgleich. Dies führt dazu, dass die Netzwerkwandler dem restlichen Glas nicht mehr zur Verfügung stehen. Infolgedessen steigt die Polymerisation des Glasnetzwerkes und die Gesamtanzahl an Trennstellensauerstoffen reduziert sich.[22, 32, 33] Jedoch zeigt Al_2O_3 im Gegensatz zu SiO_2 eine gesteigerten Löslichkeit im Sauren (pH-Wert: 4-5).[34, 35] Hierbei verläuft die Glasdegradation über eine Lewis-Säure-Base-Reaktion, bei der das Al^{3+} -Ion im AlO_4^- -Tetraeder als Lewis-Base fungiert, während das Proton der wässrigen Lösung die Rolle der Lewis-Säure übernimmt.

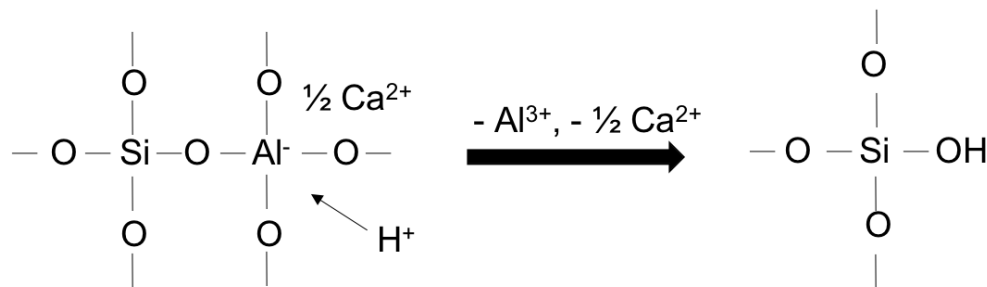


Abb. 1.3: Auflösung des Alumosilicatglasnetzwerkes unter sauren pH-Bedingungen.

Die Steigerung des Aluminiumgehaltes führt zu einer Abnahme der Glaslöslichkeit, da die Polymerisation des Glasnetzwerkes weiter zunimmt. Bei einem Aluminium/Netzwerkwandler-Verhältnisses von 1 zu 1, bei dem ebenfalls das Verhältnis der Gesamtladung zwischen Aluminium- und Netzwerkwandlerionen 1 zu 1 ist, wird die Ladung aller ins Netzwerk eingebauten AlO_4^- -Tetraeder durch die Netzwerkwandler ausgeglichen. Somit fehlen Netzwerkwandler innerhalb des Glases, die sonst zu einer Depolymerisation des Glasnetzwerkes führen.

1.2.3 Bioaktives Glas

Die Forschung an Gläsern als Biomaterial begründete sich mit der Entdeckung von Bioglas 45S5 (Glaszusammensetzung siehe Tab.: 1.1) durch L.L. Hench Ende der Sechziger Jahre.[3]

Tab. 1.1: Glaszusammensetzung von Bioglas 45S5.

Zusammensetzung	SiO ₂	P ₂ O ₅	CaO	NaO ₂
mol%	46.13	2.60	26.91	24.35
wt%	45.00	6.00	24.50	24.50

Bioglas 45S5 zeichnet sich besonders dadurch aus, dass es während der Lagerung im wässrigen Medium eine Hydroxylapatit (HAp)-Schicht ausbildet, ohne dass Ca²⁺- oder PO₄³⁻-Ionen in der Lösung vorhanden sind.[3] Dies steigerte das Interesse dieser Glaszusammensetzung für medizinische Anwendung, da die ausgebildete HAp-Schicht vergleichbar zum anorganischen Bestandteil des Knochens ist.[19] *In-vivo*-Untersuchungen im Femur von Ratten zeigten, dass dieses Glas als erstes Material überhaupt eine Bindung mit dem umliegenden Gewebe aufbaute, ohne dass sich zunächst eine Bindegewebskapsel um das eingesetzte Material ausbildete.[36] Infolge der direkten chemischen Bindung mit dem umgebenden Gewebe kommt es zu keiner Lockerung des eingebauten Materials über die Zeit. Zusätzliche Operationen, bei denen die gelockerte Implantate ersetzt werden müssten, können so vermieden werden.[36]

Die Glasstruktur von Bioglas 45S5 spielt für die Löslichkeitsreaktion im wässrigen Medium eine sehr wichtige Rolle. Bioglas 45S5 weist einen NC-Wert von 2.11 auf und entspricht daher einer Struktur, die vorwiegend aus Q²-Gruppen aufgebaut ist.[13] Diese geringe Vernetzung der Glasstruktur resultiert aus dem hohen Netzwerkandlergehalt. Die gering polymerisierte Struktur ermöglicht ein leichteres Eindringen des wässrigen Mediums (Hydratation, pH). Infolgedessen löst sich das Glas im umgebenden Medium deutlich schneller.[37]

Damit sich die HAp-Schicht ausbilden kann, muss das Glas mit dem umgebenden Medium reagieren. Hench et al. beschrieben die Löslichkeitsreaktion des Glases im wässrigen Medium über einen Ionenaustauschprozess, der mehrere Schritte beinhaltet.[38, 39]

Zunächst sorgt die Lagerung von Bioglas im wässrigen Medium und resultiert in der Freisetzung der Netzwerkandlerionen aus dem Glasnetzwerk infolge des bereits besprochenen Ionenaustausch. Die Platzwechselreaktion der Netzwerkandler und Protonen sorgt für die Ausbildung von Si-OH-Gruppen.

Die Verringerung der Protonenkonzentration innerhalb der Lösung und die herausgelösten Netzwerk wandler zu einem Anstieg des pH-Werts. Durch den drastischen Anstieg des pHs des umgebenden Mediums wird das Silicatnetzwerk zusätzlich angegriffen. Für eine Korrosion des Silicatnetzwerkes muss der pH-Wert mindestens 9 bis 10 betragen.[38, 40] Typische *in-vitro*- oder Zelltests werden zumeist bei pH weit unter 9 durchgeführt, um die Bedingungen im menschlichen Organismus nachzuahmen.[41] Dies bezieht jedoch nicht die Möglichkeit mit ein, dass der pH-Wert lokal z.B. an der Glasoberfläche deutlich höher sein kann. Untersuchungen des Lagerungsmediums im Anschluss an die Löslichkeitsuntersuchungen zeigen das Vorhandensein von Si-Verbindungen und deuten darauf, dass das Silicatnetzwerk ebenfalls teilweise gelöst wird.[13, 27, 28, 42]

Die entstehenden Si-OH-Gruppen repolymerisieren im weiteren Verlauf der Lagerung zur Ausbildung einer 1 bis 2 μm dicken Silicagelschicht.[39] Neben Netzwerk wandlern wie Ca^{2+} werden ebenfalls PO_4^{3-} -Ionen aus dem Glasnetzwerk freigesetzt. Diese formen, auf der sich ausbildenden Silicagelschicht, eine amorphe Calciumphosphatschicht (ACP-Schicht). Durch den zusätzlichen Einbau von vorhandenen OH^- - oder CO_3^{2-} -Ionen wird die ACP-Schicht in HAp umgewandelt.

Die auf der Oberfläche des bioaktiven Glases gebildete HAp-Schicht ist chemisch und kristallographisch vergleichbar mit dem anorganischen Bestandteil des menschlichen Knochens.[39, 43–46] Die entstandene HAp-Schicht bietet eine hervorragende Umgebung für die Kolonisation, Proliferation und Differenzierung von Osteoblasten und resultiert in der Bildung von neuem Knochen.[47, 48] Hierfür adsorbieren und desorbieren Wachstumsfaktoren zunächst auf oder von der gebildeten HAp-Schicht, infolgedessen die Differenzierung der Stammzellen aktiviert wird. Zusätzlich sorgen vorhandene Macrophagen für den Abbau der Schicht und eröffnen zusätzlich Platz damit sich neue Stammzellen anlagern können. Durch die Differenzierung der Stammzellen zu Osteoblasten kommt es zur Bildung von neuem Knochenmaterial.[48]

Die Löslichkeitsreaktion von Bioglas 45S5 und der resultierenden HAp-Bildung spielt sich innerhalb der ersten 12-24 Stunden ab. Aufgrund dessen treffen osteogene Zellen (z.B. Osteoblasten, mesenchymale Stammzellen) nicht auf ein Fremdmaterial sondern auf eine Oberfläche, die vergleichbar zum menschlichen Knochen ist. Dadurch kommt es zur direkten Bindung zwischen dem eingebauten 45S5-Glaspulver und dem umliegenden Gewebe und sorgt dafür, dass nach etwa 4 Wochen das eingebaute Material komplett an das umgebenden Knochengewebe gebunden ist, ohne dass dazwischen eine Bindegewebs-

schicht vorhanden ist.[49, 50] Aufgrund dieser Eigenschaft ist Bioglas 45S5 vor allem Bezug auf die Anwendung als Biomaterial für die Knochenrestauration von immensen Interesse.

1.2.4 Thermische Eigenschaften von bioaktiven Gläsern

Bioaktive Gläser zeichnen sich infolge ihres hohen Anteils an Netzwerkwandlern durch eine sehr offene Glasstruktur aus. Wie bereits erwähnt, führt die Hinzugabe von Netzwerkwandlern zu einem Glas, welches ausschließlich aus Q^4 -Gruppen aufgebaut ist, zur Bildung von Trennstellensauerstoffen. Die Netzwerkwandler sorgen für eine verringerte Netzwerkpolymerisation des Glases und resultiert in einer T_g -Abnahme.[16, 51] Auch die Hinzugabe von Zwischenoxiden sorgt für eine Verringerung in T_g infolge des Einbaus dieser ins Silicatnetzwerk und der Bildung schwächerer Bindungen wie beispielsweise Si-O-Zn, Si-O-Mg oder Si-O-Al gegenüber den Si-O-Si-Bindungen.[52–54]

Bioaktive Gläser zeichnen sich durch ihre geringe Netzwerkpolymerisation aus. Neben der hervorragenden Löslichkeit und Verringerung der Glasübergangstemperatur sorgt diese ebenfalls für einen Einfluss auf das Kristallisationsverhalten. Durch die geringere kovalente Vernetzung des Silicatnetzwerkes infolge der großen Anzahl an Trennstellensauerstoffen, wird die Beweglichkeit der einzelnen Struktureinheiten erhöht. Hierdurch wird die Bildung von kritischen Keimen erleichtert und die Kristallisationstendenz gesteigert.[55]

Das Materialverhalten von bioaktiven Gläsern bei der Verarbeitung unter hohen Temperaturen spielt besonders für die Herstellung von gesinterten, dreidimensionalen, porösen Scaffolds eine große Rolle. Diese Gerüststrukturen ahmen die Struktur der Spongiosa, der schwammartigen Knochensubstanz im menschlichen Körper nach und fördern aufgrund ihrer poröse Struktur das Einwachsen von Zellen.[56]

Mit einem geringen NC von 2.11 [13] besitzt Bioglas 45S5 eine sehr starke Kristallisationsneigung. Die gering polymersierte Glasstruktur besteht größtenteils aus Q^2 - und einem geringen Anteil and Q^3 -Gruppen (10 bis 15%).[57, 58] Aufgrund dessen neigt Glas 45S5 zur Kristallisation während der thermischen Behandlung und limitiert die Verarbeitbarkeit bei hohen Temperaturen wie beispielsweise Faserziehen [59] oder Sintern.[60] Die Kristallisationstemperatur von Bioglas 45S5 liegt sehr nah an der Glasübergangstemperatur (T_g). Dadurch wird der Sinterprozess, der über viskoses Fließen abläuft, verhindert.[61] Die hierbei entstehenden teilkristallinen Scaffolds weisen durch die verminderte Verdichtung eine deutlich geringere mechanische Festigkeit auf.[62]

Die Sintereigenschaften können durch das Einbringen zusätzlicher Bestandteile zur Glaszusammensetzung verbessert werden. Erste Untersuchungen zeigten, dass beispielsweise die Hinzugabe von Mg zu besser gesinterten Scaffolds führt. Zudem kann die Verwendung von Gläsern, die über Sol-Gel-Prozesse hergestellt wurden, ebenfalls für bessere poröse Strukturen sorgen.[56] Neue Glaszusammensetzungen können hierdurch entwickelt werden, die für die Herstellung von dreidimensionalen porösen Scaffolds verwendet werden können.

1.2.5 Einbau therapeutischer Ionen

Das Einbringen zusätzlicher Bestandteile zur Glaszusammensetzung kann die thermischen Eigenschaften beeinflussen oder auch die chemische Beständigkeit verändern. Von besonderem Interesse ist der Einbau von therapeutischen Ionen, die bereits im menschlichen Organismus vorliegen oder positiv mit diesem reagieren. Der Effekt dieser Elemente auf die Glaseigenschaften wurde in zahlreichen Untersuchungen charakterisiert.[63–73]

Seit der Entwicklung des ersten bioaktiven Glases 45S5 wurden zahlreiche neue Glaszusammensetzungen untersucht, um die Eigenschaften verbessern bzw. variieren und neue klinische Anwendungsgebiete eröffnen zu können. Eine mögliche Herangehensweise hierfür ist der Einbau unterschiedlicher Elemente ins Glas. Nachfolgend sollen einige Beispiele von bisher untersuchten Elementen betrachtet und ihr Einfluss auf die Glaseigenschaften und -struktur aufgezeigt werden.

Der Einbau eines Materials in den menschlichen Körper ist stets gebunden an die Adhäsion von beispielsweise Proteinen. Jedoch besteht ebenfalls die Gefahr einer bakteriellen Adhäsion an der Implantatoberfläche, die zu Infektionen am Einsatzort führen können.[74] Infolge dieser kann es zur Lockerung des Implantats kommen, was zusätzliche Operationen und Krankenhausaufenthalte nach sich ziehen und das Wohl des Patienten verschlechtern würde.[75]

Seit der Antike sind die antibakteriellen Eigenschaften von **Silber** bekannt.[75] Untersuchungen der Bioaktivität von Gläsern mit geringem Anteil an Silber (1 wt%) zeigten keine Beeinflussung der Eigenschaften.[76] Höhere Konzentrationen jedoch sorgen für eine Verringerung der Anzahl an Trennstellen-sauerstoffen und somit der Löslichkeit.[77, 78] Zudem zeigen Gläser mit Ag-Gehalten ab 2 wt% cytotoxische Eigenschaften und sind somit für die biomedizinische Anwendung ungeeignet.[79]

Auch der Einbau von Elementen, die bereits im menschlichen Organismus vorliegen, steht im Fokus neuer Glaszusammensetzungen. Das menschliche Skelett beinhaltet beispielsweise bereits 0.335 % **Strontium**. Untersuchungen zeigten, dass Sr als Mittel zur Behandlung und Prävention von Osteoporose aufgrund seiner stimulierenden Eigenschaften auf die Knochenbildung sowie der Verringerung der Resorption der Knochensubstanz durch Osteoclasten verwendet werden kann.[80] Zudem verursachen strontiumhaltige Gläser eine erhöhte metabolische Aktivität der Osteoblasten. Der Austausch von Ca durch Sr im Glas eröffnet eine effektive Möglichkeit für eine Anwendung in der Knochenregeneration.[81] Die Substitution des Ca durch Sr auf Basis der Masse führt zu einem Anstieg des relativen Si-Anteils im Glas. Die höhere Molmasse des Sr gegenüber Ca resultiert in einer geringeren Anzahl an Atomen im Glas und führt dadurch zu einer Steigerung der Netzwerkpolymerisation. Dies resultiert in einer geringeren Löslichkeit des Glases.[82] Die Substitution des Ca durch Sr auf molarer Basis sorgt indes für eine Steigerung der Glaslöslichkeit. Der leicht größere Radius des Sr-Ions führt zu einem aufgeweiteten Netzwerk und sorgt damit für ein leichteres Eindringen des wässrigen Mediums.[82, 83] Diese unterschiedlichen Ergebnisse zeigen sich ebenfalls in der Bildung der HAp-Schicht. Untersuchungen an Gläsern, die über einen Schmelzprozess hergestellt wurden, zeigen eine schnellere Ausbildung der HAp-Schicht für die Sr-haltigen Gläser gegenüber den Sr-freien Gläsern. Dies lässt sich auf die höhere Glaslöslichkeit zurückführen.[84, 85]

Auf der anderen Seite zeigten Lösungsexperimente an Sr-haltigen Gläsern, die über einen Sol-Gel-Prozess hergestellt wurden eine verlangsamte HAp-Bildung auf der Glasoberfläche.[66, 69, 86] Dies zeigte sich ebenfalls für Sr-haltige Glasnanopartikel mit unterschiedlichen Sr-Gehalten.[87] Dieser Trend lässt sich durch den Einfluss des Sr auf die HAp-Bildung erklären. Durch den Einbau der größeren Sr^{2+} - anstatt der Ca^{2+} -Ionen in das HAp-Kristallgitter nimmt sowohl die Kristallinität sowie die Größe der Kristallite ab.[88] Zudem sorgt die größeren spezifischen Oberfläche, der über die Sol-Gel-Methode hergestellten Gläser, für eine höhere Konzentration an freigesetzten Sr^{2+} -Ionen [89]. Diese erhöhte Sr-Konzentration behindert die Calciumphosphatkristallisation.[66, 69, 90]

Die Substitution von OH^- - durch Fluorid-Ionen in Hydroxylapatit führt zur Ausbildung von Fluorapatit. Dieser ist im menschlichen Zahnschmelz vorhanden. Im Vergleich zu Hydroxylapatit weist Fluorapatit eine höhere Säureresistenz auf.[91, 92] Dies macht **Fluor** zu einem weiteren interessanten Element für den Einbau in bioaktive Gläser, vor allem im Hinblick auf die dentale Anwendung. Für den Einsatz in der Knochenregeneration ist der Effekt auf die Osteo-

blastenaktivität von Interesse. Eine geringe Konzentrationen ($25 - 500 \text{ ng l}^{-1}$) sorgt zunächst für einer Steigerung der Osteoblastenaktivität, jedoch zeigen höhere Konzentrationen eine verringerte Osteoblastenaktivität.[93] In sehr hohen Dosen ist Fluorid toxisch für den menschlichen Körper (Fluorose [94], gesteigerte oxidative Zellschädigung [95]). Untersuchungen an fluoridsubstituiertem Bioglas 45S5 zeigten, dass Fluorid die Apatitbildung positiv beeinflusst, da sich die Hydroxylapatitschicht ohne die Bildung eines Zwischenproduktes wie z.B. Octacalciumphosphat ausbildet. Jedoch bedeutet eine weitere Steigerung des Fluorid-Gehaltes nicht automatisch eine zusätzliche Verbesserung, da sich bei höheren Konzentrationen zusätzlich Fluorit (CaF_2) ausbildet.[67] Der Einbau des Fluorid ins Glasnetzwerk wurde zunächst mit MD-Simulationen untersucht und zeigte eine Abnahme der Anzahl an Trennstellensauerstoffen im Glas und somit eine stärkere Polymerisation des Netzwerkes. Anhand der Simulationsergebnisse konnten jedoch nahezu keine Si-F-Bindungen detektiert werden.[96] Die weitere Studie an einem vereinfachten Glassystem ($\text{SiO}_2\text{-CaO-CaF}_2$) lässt vermuten, dass der Fluoreinbau nicht unbedingt zu einer Beeinflussung der Netzwerkonnektivität oder zur Abnahme der Trennstellensauerstoffe führt. Stattdessen scheint das Fluorid von Ca^{2+} -Ionen koordiniert zu sein.[97, 98] Detaillierte NMR-Untersuchungen untermauerten diese These und führten zur Annahme, dass sich eine hypothetische CaF^+ -Spezies innerhalb der Glasstruktur ausbildet. Hierbei zeigt sich, dass die Substitution von Netzwerkwandlern (CaO , Na_2O) durch CaF_2 zu einer höheren Vernetzung des Glasnetzwerkes führt und die Glasreaktivität und Bioaktivität der fluroidhaltigen Gläser abnahm.[71]

Diese Arbeit untersuchte den Effekt der Substitution des Ca durch Mg oder Zn. Eine Betrachtung des Einbaus dieser als therapeutische Ionen ins Glas erfolgt im nachfolgenden Kapitel separat.

1.2.6 Mg- und Zn-haltige bioaktive Gläser

Magnesium- und Zink-Ionen sind von Interesse bei der Entwicklung neuer bioaktiver Gläser. Beide Ionen sind bekannt für ihre Präsenz als Co-Faktor in zahlreichen Enzymen sowie für ihre Rolle im Hinblick auf die Knochensubstanz.[99–101] Mg^{2+} -Ionen liegen innerhalb des menschlichen Knochens vor, steigern die Knochendichte und verbessern deren Festigkeit.[102, 103] Ein Mg-Mangel kann jedoch zu Osteoporose und somit zu einer Verschlechterung der Knochensubstanz führen.[104] Zn^{2+} -Ionen spielen eine Schlüsselrolle während des Knochenzellwachstums [105] sowie der Zelldifferenzierung.[106]

Magnesium ist eines der meist vorhandenen Elemente im menschlichen Körper. Neben der Präsenz in der Knochensubstanz (0.72 wt%) ist es ebenfalls im Zahnschmelz (0.44 wt%) und Dentin (1.23 wt%) enthalten.[107] Aufgrund der Relevanz des Mg im menschlichen Körper ist ein Einbau dessen in bioaktiven Gläsern für die potentielle medizinische Anwendung interessant. Untersuchungen zeigten eine stärkere Glaslöslichkeit Mg-haltiger Gläser.[108] Weitere Analysen der Oberflächenreaktivität von Gläsern im $\text{SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-CaO-MgO}$ -System zeigten eine verbesserte Mineralisation im frühen Stadium der HAp-Bildung.[109] Mg-Gläser sind zudem ein brauchbares Substratmaterial für osteoblastartige Zellen und zeigten Zellproliferation und -aktivität.[110]

Weitere Untersuchungen zeigen jedoch entgegengesetzte Ergebnisse und lassen darauf schließen, dass die Hinzugabe von Mg zur Glaszusammensetzung auch zu Verschlechterung der bioaktiven Eigenschaften führen kann. Hohe MgO-Gehalte sorgen für eine verzögerte HAp-Bildung sowie Verringerung der Glaslöslichkeit.[53, 111–113] Die Mg^{2+} -Ionen hemmen zudem die Ausbildung von Calciumphosphat-Mikrodomänen, die als Zentrum für die HAp-Mineralisation fungieren und resultieren in einer verlangsamten Apatitbildung.[114] Die Abnahme der Glaslöslichkeit lässt sich auf den strukturellen Einbau des Mg ins Glasnetzwerk zurückführen. Dieser Einbau ist ein in der Literatur sehr kontrovers diskutiertes Thema. Anhand der Dietzfeldstärke gehört MgO zu den Zwischenoxiden. Mg kann demzufolge sowohl als Netzwerk-wandler als auch als Netzworkebildner in die Glasstruktur eingebaut werden.[52, 115, 116] Eine Annahme für die Änderung der Glaslöslichkeit in Abhängigkeit des MgO-Gehaltes lässt vermuten, dass das MgO unterschiedlich in die Glasstruktur eingebaut werden kann. MgO wechselt vom Einbau als Netzworkebildner zum -wandler durch die Erhöhung des Gehaltes.[52]

Die strukturelle Rolle des MgO innerhalb des Silicatglasnetzwerkes ist noch nicht vollständig geklärt. Die Durchführung von ^{29}Si -NMR Untersuchungen geben Einblick in die nähere Umgebung der Si-Atome innerhalb des Glasnetzwerkes geben. Anhand dessen lässt sich eine Aussage über die Q^n -Gruppenverteilung und damit über das Glasnetzwerk treffen.

Watts et al. charakterisierten den Einfluss der CaO-Substitution durch MgO im Glas ICIE1 ($49.46\text{SiO}_2\text{-}26.38\text{Na}_2\text{O}\text{-}23.08\text{CaO}\text{-}1.07\text{P}_2\text{O}_5$) auf die Glasstruktur. Hierbei ließ sich erkennen, dass in den ^{29}Si -NMR-Spektren neben des Q^2 -Peaks (-79 ppm) eine Schulter bei -90 ppm ausbildete. Diese wurde sich bildenden Q^3 -Gruppen zugeordnet. Infolge der Substitution des CaO durch MgO steigt die Netzworkepolymerisation. Infolge des Einbaus von MgO ins Silicatnetzwerkes werden Wandlerkationen dem Glasnetzwerk entzogen, da sie als Ladungsausgleich für ausbildenden MgO_4^- -Tetraeder zur Verfügung stehen

müssen. Damit lässt sich die gebildete Q^3 -Schulter in den ^{29}Si -NMR-Spektren der Mg-haltigen Gläser erklären.[52] Da MgO als Zwischenoxid jedoch sowohl Rolle eines Netzbildners als auch -wandlers übernehmen kann, wurden die NMR-Spektren entfaltet um eine Aussage darüber zu treffen, welche Rolle vom MgO eingenommen wird. Etwa 14% des MgO fungieren als Netzbildner und 86% als -wandler im Glasnetzwerk.

Im Gegensatz dazu zeigten Untersuchungen am Glassystem $31\text{SiO}_2\text{-}11\text{P}_2\text{O}_5\text{-}58\text{CaO}$ in dem ebenfalls CaO durch MgO ersetzt wurde keine Steigerung der Netzbildpolymerisation. ^{29}Si -NMR Analysen von Oliveira et al. legten nahe, dass es zu einer Abnahme der mittleren Glaspolymerisation kommt. In den gezeigten NMR-Ergebnissen ließ sich erkennen, dass vor der Substitution des CaO durch MgO das Glasnetzwerk vorwiegend durch Q^2 -Gruppen aufgebaut ist. Der Austausch des CaO durch MgO führte zur Bildung von Q^0 -, Q^4 - und verkürzten Q^2 -Gruppen (Abb. 1.4).[109, 117] Diese Dissoziationsreaktion der Q-Gruppen wurde bereits für Alkalisilicatgläser gezeigt.[118]

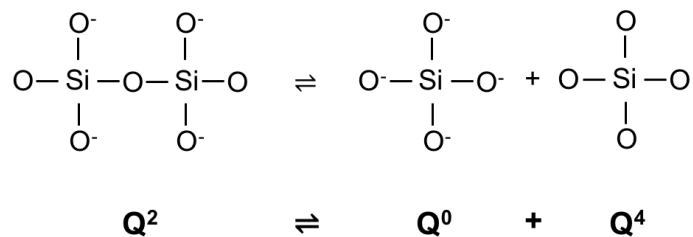


Abb. 1.4: Dissoziationsreaktion der Q-Gruppen im Silicatnetzwerk.

Diese Verringerung des mittleren Polymerisationsgrades des Silicatnetzwerkes lässt sich durch den Einbau des MgO als Netzbildwandler und nicht als Netzbildner erklären. Eine vergleichbare Abnahme der Vernetzung der Glasstruktur konnte ebenfalls durch die Ausbildung einer zusätzlichen Schulter bei niedrigeren Frequenzen im ^{29}Si -NMR Spektren von auf Bioglas 45S5 basierenden Gläsern festgestellt werden, bei denen das CaO durch MgO substituiert wurde.[119]

Mg-haltige Glaszusammensetzungen wurden zusätzlich mit Hilfe von Molekulardynamik (MD)-Simulationen untersucht. Die rein rechnerische Modellierung der Wechselwirkung von Molekülen oder Atomen bietet neben den rein experimentellen Untersuchungen einen zusätzlichen Einblick in die Struktur.

Wie bereits die Ergebnisse der experimentell erhaltenen Strukturuntersuchungen weisen MD-Simulationen gegensätzliche Ergebnisse auf. Im Glassystem $75\text{SiO}_2\text{-}15\text{Na}_2\text{O-}10\text{CaO}$ deuten die Ergebnisse der Modellierung auf vorwiegend 4-fach koordiniertes Mg.[120] Änderung des Glassystems zu $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6$

oder einem komplexeren Glassystem wie beispielsweise Bioglas 45S5 sorgen dafür, dass die Koordinationszahl des eingebauten Mg ansteigt. Hierbei ist je nach MD-Simulation Mg 6-fach [121] bzw. größtenteils 5-fach koordiniert [122]. Die Abweichungen der unterschiedlichen Ergebnissen lassen sich auf die verwendete Potentialfunktion, die der MD-Simulation zugrunde liegt, sowie den verwendeten Parametern zurückführen.[121]

Zink ist ebenfalls interessant für den Einbau als therapeutisches Ion in bioaktive Gläser. Es ist ein essentielles Spurenelement [123] und ein Mangel resultiert in verzögertem Knochenwachstum und Verkalkung der Knochensubstanz.[124] Des weiteren übernimmt Zn verschiedene Funktionen im Bereich des Immunsystems, Zelldifferenzierung sowie Körperwachstum und Aufrechterhaltung der Körperfunktionen.[125, 126] Daneben sorgt die antibakterielle Wirkung von Zn [127] für ein zusätzliches Interesse. Erste Studien untersuchten zudem Zn-haltige Gläser als Material für die Nervenregeneration[128, 129] oder für die therapeutische Embolisation (künstlicher Verschluss von Blutgefäßen).[130]

Der Einfluss auf Glaslöslichkeit, HAp-Bildung sowie Glasstruktur durch den Einbau von Zn in Biogläser wurde in zahlreichen Studien untersucht. Hierbei gibt es widersprüchliche Ergebnisse. Die Lagerung in simulierten physiologischen Lösungen zeigte, dass der Einbau von Zn zu einer verzögerten Apatitbildung führt. Hierbei zeigt sich, dass Zn an die Wachstumsseiten adsorbiert und somit die HAp-Bildung hemmt.[131] Zusätzlich sorgt die geringere Löslichkeitskonstante von Hopeit ($\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$, $9.1 \cdot 10^{-33}$) gegenüber HAp ($2 \cdot 10^{-29}$) zur vorrangigen Bildung des Zinkphosphates.[63] Nach einer längeren Lagerungszeit der Zn-haltigen Biogläser sorgt die sich bildende HAp-Schicht zu einer erschwerten Diffusion der Zn^{2+} -Ionen. Dies geschieht aufgrund der höheren Bindungsenergie, verglichen mit Ca^{2+} -Ionen, die weiterhin aus dem Glas diffundieren können.[63, 131] Infolgedessen wird die Apatitbildung nicht mehr durch die bevorzugte Hopeitbildung behindert. Sowohl das Vorhandensein von Zn im Glas als auch im Lagerungsmedium sorgt für eine verlangsamte Apatitbildung, da die Bildung von Hopeit bevorzugt wird.[64] Außerdem zeigen Studien an bioaktiven Gläsern mit hohen Zn-Gehalten (ab 20 mol%) eine dramatische Abnahme der Glaslöslichkeit.[65, 132–134]

Im Gegensatz dazu deuten Untersuchungen an Zn-haltigen Biogläsern darauf hin, dass ein geringer Anteil an Zn keine signifikanten Einflüsse auf die Bioaktivität hat. Die Bildung von unlöslichem $\text{Zn}(\text{OH})_2$ sorgt für die Stabilisierung des pH-Wertes des Lagerungsmediums.[110, 135] Weitere Studien zeigten, dass die Zugabe von 5 wt% zudem zu einer schnelleren HAp-Bildung führt, und die HAp-Schicht eine Kristallinität von bis zu 90% aufzeigt.[136]

Die unterschiedlichen Einflüsse von Zn auf die Löslichkeitseigenschaften von Gläsern lässt sich vermutlich ebenfalls auf den strukturellen Einbau ins Glasnetzwerk zurückführen. Wie MgO gehört ZnO zu den Zwischenoxiden und kann somit, wie bereits besprochen, als Netzwerkwandler oder -bildner eingebaut werden. Untersuchungen an Gläsern im $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2\text{-B}_2\text{O}_5$ -System zeigen, dass die Hinzugabe von 10% dazu führt, dass ZnO die Rolle eines Netzwerkwandlers einnimmt.[137] Hingegen sorgt eine Steigerung des Zn-Gehaltes zur Bildung eines stabileren Glasnetzwerkes infolge des Wechsels vom Netzbildner zum Netzwerkwandler des ZnO.[134, 138, 139] Hierbei werden die Zn^{2+} -Ionen in das Silicatnetzwerk eingebaut und stehen damit nicht zur Bildung von Trennstellensauerstoffen zur Verfügung. Die negative Ladung der sich ausbildenden ZnO_4^{2-} -Tetraeder wird durch die vorhandenen Ca^{2+} -Ionen ausgeglichen.[134, 140]

Durchgeführte MD-Simulationen an Zn-haltigen Kalknatron- und Biogläsern zeigen vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Struktur. ZnO besitzt in den Modellierungsergebnissen stets eine Koordinationszahl von 4.[54, 141, 142] Diese Ergebnisse untermauern die Annahme, dass ZnO als Netzbildner in die Glasstruktur eingebaut und als ZnO_4^{2-} -Tetraeder vorliegt.

1.2.7 Untersuchung der Bioaktivität

Bevor ein Material in den menschlichen Körper eingebaut werden kann, muss zunächst überprüft werden, wie sich dieses unter den Umgebungsbedingungen verhält. Die Biokompatibilität kann hierbei zwischen inert, bioaktiv oder resorbierbar variieren, jedoch muss ein toxischer Einfluss auf das umgebende Gewebe durch das eingesetzte Material ausgeschlossen werden können. Um die Materialien auf ihren potentiellen Einsatz als Biomaterial zu untersuchen, werden Lagerungsexperimente oder Zelltests durchgeführt. Hierdurch lassen sich durch die Wahl des Mediums unterschiedliche Lagerungsbedingungen simulieren, die beispielsweise dem pH-Wert oder den vorhandenen Ionenkonzentrationen des menschlichen Organismus entspricht.

Allgemein sind solche Untersuchungen leicht durchzuführende und reproduzierbare Methoden.[143] Hierdurch lassen sich auf simple Weise ablaufende Reaktionen und die Freisetzung von Ionen aus dem Material untersuchen und charakterisieren. Die Ergebnisse können im Anschluss verwendet werden, um Aussagen über die chemische Beständigkeit des untersuchten Materials zu treffen. Zusätzlich bieten Lagerungsexperimente einen Einblick in die potentielle Apatitbildung der gelagerten Proben und können somit weitere Hinweise darauf geben, ob sich das Material für den biomedizinischen Einsatz eignet.

Eine zusätzliche Methode um vor allem die Effekte auf zelluläres Gewebe zu bestimmen, ist die Durchführung von Zelltests. Diese geben die Möglichkeit ohne ethisch fragwürdige Tierversuche die Reaktion von Zellen im Kontakt zum Material zu charakterisieren.[144] Diese sind allerdings gegenüber den simplen Lagerungsexperimenten in verschiedenen Lagerungsmedien mit deutlich mehr Aufwand und Kosten verbunden und werden daher erst im Anschluss an positive Ergebnisse (z.B. erfolgreiche Apatitbildung) aus den Lagerungsversuchen durchgeführt.

An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass ein positives Ergebnis der Lagerungsuntersuchung und Zelltests noch keine sichere Aussage über das Verhalten im menschlichen Körper bietet. Die durchgeführten Tests liegen sehr stark vereinfachten Untersuchungsmodellen zugrunde, die beispielsweise den Einfluss von organischen Bestandteilen oder dynamisch ablaufender Prozesse (z.B. Blutfluss) im menschlichen Körper komplett vernachlässigen. Nichtsdestotrotz bieten die Ergebnisse einen ersten Einblick in das potentielle Verhalten des Materials unter den Umgebungsbedingungen, die im menschlichen Körper vorliegen wie einem pH von 7.4 oder vorhandenen Konzentrationen von vorhandenen Ionen im Blut z.B. Na^+ , K^+ oder Cl^- [145].

In dieser Arbeit wurden die hergestellten Gläser in zwei unterschiedlichen wässrigen Lösungen untersucht. Hierbei wurde zunächst ein Lagerungsmedium verwendet, dass den pH-Wert im menschlichen Körper simuliert (Tris-(hydroxymethyl)aminomethan-Pufferlösung). Zusätzlich wurden die Gläser in einer Lösung gelagert, die neben vergleichbarem pH-Wert auch die anorganischen Bestandteilen des menschlichen Blutplasmas nachahmt (simulierte Körperflüssigkeit). Im nachfolgenden Abschnitt wird detailliert auf diese beiden Lagerungsmedien eingegangen.

Tris(hydroxymethyl)aminomethan-Pufferlösung

Eine der am häufigsten verwendeten Pufferlösungen zur Untersuchung des Löslichkeitsverhaltens und der potentiellen HAp-Bildung ist Tris(hydroxymethyl)aminomethan (Tris)-Pufferlösung.

Tris-Pufferlösung wird als sehr vereinfachtes Model zur Untersuchung der potentiellen Apatitbildung von Materialien unter gepufferten pH-Wert bei 7.4, wie im menschlichen Körper, verwendet. Es zeigt sich hauptsächlich, ob ablaufende Reaktionen zwischen dem Material und der Lösung zu einer Veränderung des pH-Wertes führen. Zudem geben die Untersuchungen eine Information, ob die Materialien in der Lage sind, eigenständig eine Apatitschicht ausbilden zu können, da die Pufferlösung keine Ca^{2+} oder PO_4^{3-} -Ionen bereitstellt. Die Herstellung der Pufferlösung ist mit wenig Aufwand verbun-

den und ermöglicht eine rasche Untersuchung und so eine schnelle Aussage über die potentielle Apatitbildung des Materials.[146, 147]. Tris-Pufferlösung wird primär für die Untersuchung der Anfangsphase der Löslichkeitsreaktion verwendet.[42, 83]

Simulated Body Fluid

Die Verwendung von simulierter Körperflüssigkeit (engl. Simulated Body Fluid, SBF) als Lagerungsmedium ermöglicht eine Beurteilung der Löslichkeitseigenschaften der Gläser unter Bedingungen, die näher am menschlichen Organismus liegen.

Tab. 1.2: SBF Zusammensetzung in mmol/l nach Helebrant [145, 148] bzw. Kokubo [149] gepuffert mit Tris-Puffer.

	SBF10 nach Helebrant et al.	SBF nach Kokubo et al.
Na^+	142.0	142.0
K^+	5.0	5.0
Ca^{2+}	2.5	2.5
Mg^{2+}	1.0	1.5
Cl^-	126.0	148.8
HCO_3^-	10.0	4.2
SO_4^{2-}	1.0	6.00
HPO_4^{2-}	1.0	-
PO_4^{3-}	-	1.0

SBF wird als Modelllösung verwendet, um die anorganischen Bestandteile des Blutplasmas nachzuahmen und eine mögliche Initiierung einer Apatitschichtbildung potentieller Biomaterialien zu untersuchen.[149] In Tabelle 7.3 ist die Ionenkonzentration der in dieser Arbeit verwendeten SBF10-Lösung [145, 148] sowie als Vergleich die bereits seit Beginn der Neunziger Jahre verbreitete SBF-Zusammensetzung nach Kokubo et al. [149] aufgelistet.

Die Löslichkeitsreaktion von Bioglas 45S5 in SBF wird durch die SBF-Zusammensetzung beeinflusst und verändert sich leicht gegenüber der Lagerung des Glases in Tris-Pufferlösung. Während die Löslichkeitsreaktion von Bioglas 45S5 beschleunigt wird, verlangsamt sich die Kristallisation des amorphen Calciumphosphates aufgrund der Anwesenheit von Mg^{2+} -Ionen.[150]

1.3 Glasionomerzemente

Die Nachfrage an Biomaterialien für die medizinische Anwendung (Zahnmedizin, Orthopädie) steigt mit der stetig wachsenden Lebenserwartung des Menschen. Hierbei wäre der Einsatz von bioaktiven Gläsern aufgrund ihrer hervorragenden bioaktiven Eigenschaften von großem Interesse. Ein Material, dass vor allem in der Zahnmedizin eingesetzt wird, bei dem die Glasdegradation eine wichtige Rolle spielt, ist der bereits seit den Siebziger Jahren bekannte Glasionomerzement (GIZ). Wilson und Kent untersuchten die Verwendung von Alumosilicatgläsern in Dentalzementen und erhielten durch die Mischung des Glaspulvers mit Polyacrylsäure (PAA) stabil aushärtende Zemente.[151]

Ein GIZ ist allgemein das Produkt einer Säure-Base-Reaktion eines Zweikomponentensystems. Dieses besteht aus einer organischen Säure (z.B. Polyacrylsäure) und einem säuredegradierbaren Glas (z.B. Fluoroalumosilicatglas), welches die Rolle der Base übernimmt.[10]

Aushärtereaktion

Zu Beginn der Aushärtereaktion kommt es zur Deprotonierung der Polymer-säure. Die freiwerdenden Protonen greifen vorrangig die im Glas vorhandenen AlO_4^- -Tetraeder an. Dies führt zur Freisetzung von Al^{3+} -Ionen. Weitere vorhandene Netzwerk-wandlerionen (z.B. Ca^{2+} , Na^+) werden infolge der Hydrolyse des Glasnetzwerkes und des ablaufenden Ionenaustauschprozesses freigesetzt (Abb. 1.3).

Die freiwerdenden Kationen bilden mit den infolge der Deprotonierung der Carboxylgruppen vorhandenen Carboxylatgruppen (COO^-) ionische Brücken aus (Abb.: 1.5 a). Dies sorgt durch die Vernetzung der Polymerketten zu einer raschen Verfestigung der Zementpaste.[151] Im ausgehärteten Zement liegen die Glaspartikel, die durch eine Silicagelschicht umgeben sind, in der vernetzten Polymermatrix vor (Abb.: 1.5b).[152]

Infrarot-Spektroskopie-Untersuchungen legten die Vermutung nahe, dass im ersten Schritt zunächst die Ca-reichen Bereiche des Glases von der Säure angegriffen werden. Infolgedessen werden zunächst Calciumacrylate und anschließend Aluminiumacrylate gebildet.[153] Weitere Untersuchungen zeigten gegensätzliche Ergebnisse. Während Studien von Nicholson et al. die Annahme bestätigten [154], zeigten andere Studien, dass die Aluminiumionen bereits zu Beginn der Aushärtereaktion vorliegen [155]. Hierbei bilden sich jedoch zunächst Verbindungen wie $[\text{Al}_{13}\text{O}_4(\text{OH})_{24}(\text{H}_2\text{O})_{12}]^{7+}$, die für eine deutliche Verringerung der Aktivität zu Beginn der Aushärtereaktion der Al_{3+} -Ionen sorgen.[156]

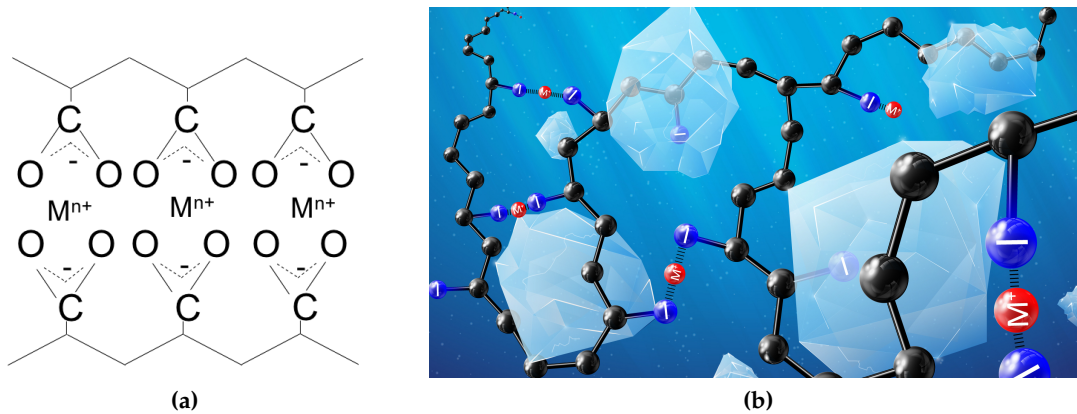


Abb. 1.5: Zweiter Schritt in der Aushärtereaktion von GIZ: (a) Ausbildung von ionischen Brücken zwischen freigesetzten Kationen und vorhandenen Carboxylatgruppen, (b) Matrix des ausgehärteten GIZ.

1.3.1 Variation der Zementzusammensetzung

Seit der Entwicklung der GIZ wurden zahlreiche Untersuchungen durchgeführt, um Zementeigenschaften, wie beispielsweise Aushärteverhalten oder mechanische Eigenschaften, zu verbessern und an die gewünschten Anforderungen anzupassen.

Ausgehend von den Alumosilicatgläsern untersuchten Wilson und Kent Gläser in den Systemen $SiO_2-Al_2O_3-CaO$ und $SiO_2-Al_2O_3-CaF_2$. [157–159] Hierbei sorgte die Hinzugabe von CaF_2 zur Glaszusammensetzung zunächst für eine Verringerung der Schmelztemperatur der Gläser und dafür, dass die Gläser bei ökonomischeren Temperaturen ($\leq 1350^\circ C$) geschmolzen werden können. [11, 160, 161] Die Hinzugabe von CaF_2 sorgte für eine Verringerung der Polymerisation des Glases und resultiert neben der Verringerung der Schmelztemperatur ebenfalls in einer gesteigerten Säurelöslichkeit und folglich zu einer erhöhten Glasreaktivität. Diese spiegelt sich in verringerter Verarbeitungs- und Aushärtezeit der Zemente wider. [162, 163]

Dieser Trend wird weiter verstärkt, indem Ca^{2+} - durch Na^+ -Ionen ausgetauscht werden. [157] Ein zu hoher Anteil an Na^+ im Glas führt jedoch zu einer drastischen Verringerung der Zementstabilität im wässrigen Medium. Der Einfluss der Na^+ -Ionen auf die Eigenschaften des GIZ hängt hier jedoch signifikant vom vorhandenen F^- -Gehalt ab. Während bei Gläsern mit einem hohen Anteil an F^- ($x = 0.75$) die Auswirkungen auf die Zementeigenschaften vorwiegend durch das vorhandene Fluorid bestimmt werden, zeigt sich erst bei Gläsern mit geringerem F^- -Anteil ($x = 0.5$) der Einfluss des Na^+ . [164] Hierbei zeigte sich vor allem eine Abnahme in den mechanischen Eigenschaften der GIZs (z.B. Elastizitätsmodul, Druckfestigkeit), die aus der Komplexierung der Na^+ -Ionen mit den vorhandenen COO^- -Gruppen resultiert. Die einfach posi-

tive Ladung der Na^+ -Ionen ermöglicht keine Verknüpfung mehrerer COO^- -Gruppen und resultiert daher in einer verringerten Vernetzung der Zementmatrix.

Ursprüngliche GIZs zeichneten sich durch eine fehlende Röntgenopazität aus und erschwerten damit die Diagnose von wiederkehrendem Karies nach der Applikation des GIZ. Um diesen Nachteil zu überwinden, wurden Füllstoffe wie ZnO , BaSO_4 [165] oder Silber-Zinn-Amalgam-Legierungen [166] in den Zement eingebracht. Diese Beimischungen sorgten jedoch für opake Zemente deren Farbe sich deutlich von den Zähnen unterschied. Durch die Verwendung von Sr konnte dieses ästhetische Problem vermieden werden. Untersuchungen an Gläsern, bei denen das Ca durch Sr ausgetauscht wurde, zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Zementstabilität jedoch eine erhöhte Röntgenopazität.[167]

Ein weiterer Versuch um die Zementeigenschaften anzupassen, war die Hinzugabe von Phosphat zur Glaszusammensetzung. Infolge des Phosphateinbaus wird die Säurelöslichkeit des Glases deutlich gesteigert und dadurch die Glasreaktivität ebenfalls erhöht.[168, 169] Zudem bieten die vorhandenen P-O-Bindungen im Glas zusätzliche Angriffspunkte für die Hydrolyse unter neutralen pH-Bedingungen, die sich bereits in den wasserlöslichen Phosphatgläsern widerspiegelt.[170] Aufgrund der höheren Löslichkeit der phosphathaltigen Gläser sollte davon ausgegangen werden, dass die Verarbeitungs- und Aushärtezeit mit steigendem Phosphatgehalt verringert, jedoch zeigen Untersuchungen das komplette Gegenteil. Die Hinzugabe von Phosphat zur Glaszusammensetzung sorgt für eine Verlängerung des Aushärteprozesses.[169] Dies lässt sich darauf zurück führen, dass sowohl die PO_4^{3-} - als auch die COO^- -Ionen um die aus dem Glas herausgelösten Kationen konkurrieren. Infolgedessen wird der Aushärteprozess der GIZs gestört und sorgt neben der Verlängerung der Aushärtezeit ebenfalls für eine Abnahme der mechanischen Eigenschaften der Zemente [169, 171].

Neben der Veränderung der Zusammensetzung der Glaskomponente der GIZ wurden ebenfalls Untersuchungen durchgeführt, die den Effekt von Füllstoffen auf die Zementeigenschaften untersuchten. Hierbei kamen sowohl metallische, keramische als auch glasige Materialien zum Einsatz.

Um die Festigkeit der Zemente mit Hilfe von Füllstoffen zu erhöhen, wurde Amalgampulver zum GIZ hinzugefügt. Jedoch zeigten erste Untersuchungen, dass der Einbau des Amalgams nicht die gewünschten Festigkeitssteigerungen aufwies. Diese wurde auf das Versagen der Grenzfläche zwischen der Metall-Carboxylat-Matrix und dem Amalgampulver zurückgeführt.[172] Erst

das Sintern des Pulvers mit der Glaskomponente und der anschließenden Zementherstellung konnte die mechanischen Eigenschaften der GIZ verbessern. Diese Cermet-Ionomerzemente weisen eine erhöhte Biegefestigkeit und Abrazionsbeständigkeit auf.[166] Die Festigkeit der Zemente ist jedoch geringer gegenüber den kommerziell genutzten Amalgamfüllungen.[173, 174]

Neben Amalgam wurde ebenfalls der Einbau von Edelstahlpulver auf die Zementeigenschaften untersucht. Der Zusatz sorgt für eine Steigerung der mechanischen Festigkeit. Zudem zeigen die edelstahlhaltigen GIZ hohe Druckfestigkeiten und Zugfestigkeiten. Jedoch stellt ihre graue Farbe ein ästhetisches Problem dar im Bezug auf ihre Anwendung als Dentalmaterial.[175]

Auch Glasfasern und -partikel wurden als mögliche Zusätze zur Verbesserung der Zementeigenschaften untersucht. Hierbei zeigte sich, dass der Einbau zusätzlicher Alumosilicatglasfasern zur Zementzusammensetzung die Bruchfestigkeit erhöht.[176, 177]

Weiterhin wurde getestet, ob bioaktives Glas zu einer Verbesserung der Eigenschaften führen kann. Die Beimischung von Bioglaspartikeln führte jedoch zu einer drastischen Verringerung der Druckfestigkeit und des Elastizitätsmoduls. Diese Verschlechterung der Eigenschaften lassen sich vermutlich auf die lose Bindung zwischen den Glaspartikeln und der Zementmatrix zurückführen. Trotz der geringeren Festigkeit dieser Zemente könnten bioglashaltige GIZ für klinische Anwendungen von Interesse sein, bei denen die bioaktiven Eigenschaften genutzt werden könnten (Wurzelfüllung, Liner).[178–180]

Neben den Einsatz bioaktiver Gläser in GIZ für biomedizinische Anwendungen wurde auch der Einsatz von HAp als Füllstoff untersucht. Die Hinzugabe von HAp-Partikeln sorgt für einen Anstieg der mechanischen Eigenschaften wie Druck-, Zug- und Biegefestigkeit.[181, 182] Zudem sorgt die Hinzugabe von HAp zu einer Verlängerung der Verarbeitungszeit.[181, 183–185]

Neben der Variation der Glaskomponente wurde ebenfalls untersucht, welche Einflüsse die Polymerkomponente und deren Eigenschaften (Molmasse, Säurekonzentration) sowie die Art der Polymersäuren auf die Zementeigenschaften hat.

Die Steigerung der Molmasse sorgt beispielsweise zu einer Verbesserung der mechanischen Eigenschaften. [186–188] Diese Verbesserung resultiert aus der zusätzlichen Festigkeitssteigerung der Zemente durch Bildung von Entanglements (dt.: Verschlaufungen, Abb. 1.6), die die Beweglichkeit der Polymerketten verringert.[189] Jedoch kommt es in der Polymerlösung ebenfalls zur Ausbildung dieser Entanglements und sorgt ab einer kritischen Molmasse für

einen dramatischen Anstieg der Viskosität und begrenzt damit die homogene Verarbeitbarkeit der Zemente. Auch die verwendete Konzentration der Polymersäure spielt eine Rolle im Hinblick auf die Zementeigenschaften, Untersuchungen zeigten die besten Zementeigenschaften bei einer Polymerkonzentration von 50%. [190, 191]

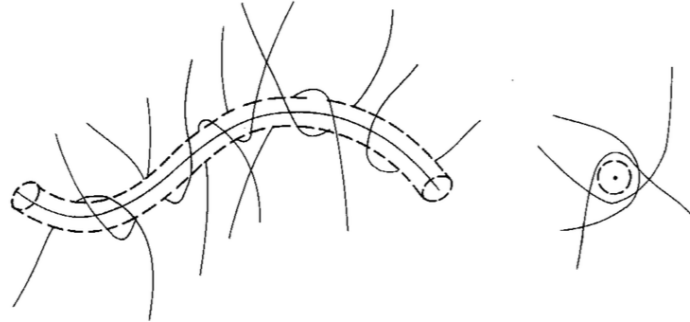


Abb. 1.6: Schematische Darstellung der Entanglements der Polymerketten. [186]

In den meisten GIZ wird PAA als Polymersäure eingesetzt. Diese weist pro Mer-Einheit eine Carboxylgruppe (-COOH) auf, die für die Aushärtereaktion zur Verfügung steht. Die Steigerung der Anzahl an vorhandenen Carboxylgruppen durch die Verwendung von Polyitaconsäure oder Polymaleinsäure zeigten eine höhere Acidität [161, 192] und somit eine erhöhte Reaktivität der Polymerlösung [193]. Infolgedessen härteten diese Zemente deutlich schneller aus.

Neben den Carboxylsäuren wurde auch der Effekt anderer Polymersäuren wie beispielsweise Phosphonsäure untersucht. Hierbei zeigte sich aufgrund der höheren Aktivität der Poly(vinylphosphonsäure) eine verringerte Verarbeitungszeit. [161] Gleichzeitig jedoch wiesen phosphonsäurehaltige Zemente eine gesteigerte Druckfestigkeit auf. [194, 195]

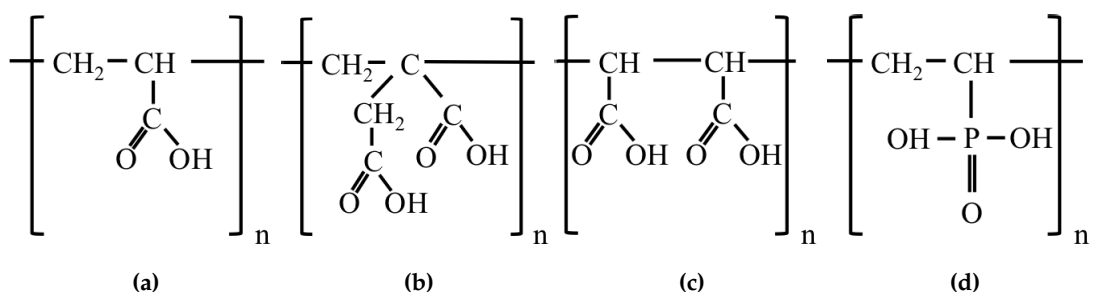


Abb. 1.7: Struktureller Aufbau der Mer-Einheiten der Polycarbonsäuren bzw. der Polyphosphonsäure.

Bei den bisher durchgeführten Untersuchungen an GIZ mit variierenden Polymerkomponenten wurde die Architektur der Polymersäure weitestgehend außer Acht gelassen. Vorwiegend wurden lineare Polymersäuren zur Herstellung von GIZ verwendet. Allerdings gibt es neben den linearen Polymeren auch Polymere, die Verzweigungen aufweisen (Abb. 1.8), welche die Eigenschaften des Polymers drastisch verändern.

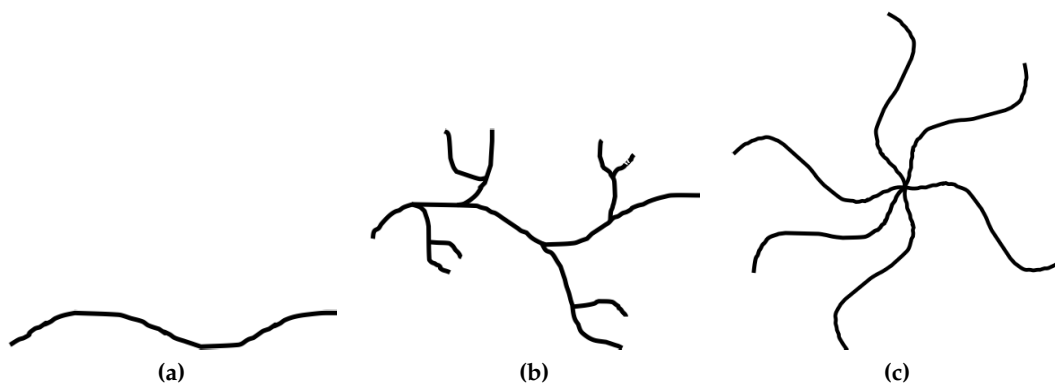


Abb. 1.8: Polymerarchitektur: (a) lineares Polymer, (b) verzweigtes Polymer und (c) Dendrimer.

Dabei kann in verzweigte Polymere und Dendrimere unterschieden werden. Bei verzweigten Polymeren sind die Verzweigungen zufällig verteilt, während Dendrimere perfekt monodisperse Makromoleküle mit einer regelmäßigen und hochverzweigten dreidimensionalen Struktur sind.[196]

Allgemein zeigen verzweigte Polymere gegenüber linearen eine geringere Glasübergangstemperatur [197], eine größere Anzahl an funktionellen Gruppen [198], höhere Löslichkeit [199] sowie niedrigere Schmelz- und Lösungsviskosität [200, 201]. Erste Untersuchungen an GIZ hergestellt mit Dendrimeren belegten bereits, dass die Substitution der linearen durch die stark verzweigte Polymersäure zu einer Zementfestigkeitssteigerung führt. Die besten mechanischen Eigenschaften wurden durch eine hohe Molmasse sowie eine geringe Anzahl an Dendrimerarmen erreicht [202–204].

1.3.2 Aluminium-freie Glasionomorzemente

Neben der Dentalmedizin sind GIZ auch interessant für die orthopädische Anwendung. Im Vergleich zur Aushärtung kommerziell erhältlicher PMMA-Zemente, die beispielsweise für die Fixierung von Implantaten oder der Kyphoplastie verwendet werden, weisen GIZ keine starke Wärmeentwicklung während der Aushärtereaktion auf. Daher kommt es nicht zur thermischen Schädigung des umliegenden Gewebes, wie es bei den Reaktionstemperaturen der PMMA-Zemente (64 - 124 °C) der Fall ist.[205, 206] Weiterhin zeigen GIZ keinen Polymersiationschumpf auf.[207]

Wie bereits erwähnt bestehen kommerzielle GIZ aus einer Polymer- und einer Aluminosilicatglaskomponente. Die vorhandenen Al^{3+} -Ionen übernehmen innerhalb des Aushärteprozesses der Zemente eine Schlüsselrolle sowohl im Bezug auf die Glaslöslichkeit als auch auf die Zementstabilität.[208] Jedoch sind die Al-haltigen Dentalzemente für die Verwendung als Knochenrestaurationsmaterial gänzlich ungeeignet. Zum einen stören die im Glas vorhandenen Al^{3+} -Ionen die Knochenmineralisation [209–211], zum anderen zeigten Untersuchungen, dass Al neurotoxische Effekte auf den menschlichen Körper hat [212].

Um diesen negativen Effekten zu entgehen, wurden zahlreiche Al-freie Glaszusammensetzungen untersucht, bei denen das Al durch andere Elemente ersetzt wurde. Die Fe-Substitution des Al war zunächst ein sinnvoller Schritt, da das Al^{3+} -Ion durch ein anderes trivalentes Ion ausgetauscht wurde.

Untersuchungen an den eisenhaltigen Gläsern zeigten jedoch, dass sich Fe^{3+} spontan zu Fe^{2+} reduziert und die Kristallisation von Magnetit (Fe_3O_4) zur Folge hat. Dadurch werden sowohl die Glas- als auch die Zementeigenschaften signifikant verändert.[213]

Die Hinzugabe von Zn zur Glaszusammensetzung an Stelle des Al zeigte zunächst GIZ mit vielversprechenden mechanischen Eigenschaften.[214, 215] Die hohen Zn-Gehalte resultieren jedoch zu akuten cytotoxischen Eigenschaften der hergestellten Zemente in *in vitro*-Untersuchungen.[208]

Andere Studien untersuchten den Effekt der Substitution des Al durch Sr auf die Zementeigenschaften. Die experimentellen Zemente zeigten hervorragende mechanische Eigenschaften, so dass diese sogar für lasttragende Anwendungen verwendet werden könnten.[216] Zudem wiesen Sr-haltige Zemente antibakterielle Eigenschaften auf, die durch das Verhältnis zwischen Ca und Sr eingestellt werden können.[72] Allerdings zeigten die Sr-haltigen Zemente sehr schnelle Aushärtereaktionen, die für die klinische Anwendung ungeeignet sind.[216]

Im Gegensatz dazu offenbarte die Verwendung von Mg in GIZ ein deutlich langsames Aushärteverhalten und bietet somit genug Zeit, für die Herstellung homogener Zemente durch den behandelnden Arzt. Zudem zeigten diese GIZ höhere Biegefestigkeiten gegenüber Mg-freien Zementen an und sind somit zusätzlich für die Verwendung als Knochenrestaurationsmaterial interessant.[217]

Zielstellung und experimentelles Design

2

Kommerziell werden GIZ hauptsächlich in der Dentalmedizin eingesetzt, da als Glaskomponente stets ein Alumosilicatglas zum Einsatz kommt. Zahlreiche Untersuchungen zeigten jedoch, dass Al-haltige Materialien sich nachteilig auf den menschlichen Körper auswirken und somit als Anwendung für die Knochenrestauration nicht in Frage kommen können. Jedoch spielen die Al^{3+} -Ionen vor allem für die Aushärtereaktion, die mechanische Festigkeit und Stabilität der Zemente eine wichtige Rolle. Zum einen sind die im Glas vorhandenen Si-O-Al-Bindungen säurehydrolysierbar und bilden die Grundlage für die Aushärtereaktion der GIZ, zum anderen sorgten die trivalenten Aluminiumionen für den Aufbau einer dreidimensionalen vernetzten Struktur, die für die Festigkeit des Zementes sorgt.

Für neuartige Al-freie GIZ muss also eine Komponente als Ersatz für die Alumosilicatgläser gefunden werden, die sowohl ein ähnliches Löslichkeitsverhalten aufweist und zusätzlich die Vernetzung des Zementes während der Aushärtereaktion bewerkstelligt.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Untersuchung und Anwendung von Mg- und Zn-substituierten bioaktiven Gläsern als potentiell neue Glaskomponente in Al-freien Glasionomorzementen. Hierfür wurde im ersten Teil der Einfluss der Substitution des Ca durch Mg oder Zn auf die thermischen bzw. Löslichkeitseigenschaften von Bioglas 45S5 untersucht. Der zweite Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit dem Einfluss der Glas- sowie der Polymerkomponente auf das Aushärteverhalten und die mechanischen Eigenschaften neuer experimenteller GIZs.

Publizierte Untersuchungen an Mg/Zn-substituierten Bioglas 45S5 zeigten, dass die Wahl des Substitutionskations Einfluss auf die Löslichkeitseigenschaften der Gläser hat. Während die Substitution von Ca durch Mg keine signifikante Änderung der chemischen Beständigkeit aufzeigt, lässt sich bei den Zn-haltigen Gläser eine drastische Zunahme der chemischen Beständigkeit und damit verringerte Ionenfreisetzung erkennen.[68] Dieses Ergebnis ist überraschend, da Mg^{2+} und Zn^{2+} einen vergleichbaren Ionenradius und somit Feldstärke aufweisen. Somit sollten beide auch vergleichbar ins Glas eingebaut werden und ähnliche Eigenschaften aufzeigen.

Infolge der unterschiedlichen Auswirkungen auf die chemische Beständigkeit sollte geklärt werden, ob sich diese beiden Glasreihen auch in den thermischen Eigenschaften unterscheiden. Neben den Glasübergangstemperaturen (DSC, Dilatometrie) wurde das Kristallisationsverhalten der Mg/Zn-substituierten Gläser charakterisiert (DSC, Heizmikroskopie). Hergestellte Sinterproben wurden zusätzlich mit Hilfe von REM-Untersuchungen analysiert.

Die ersten untersuchten Gläser [68] weisen mit einem Substitutionsgehalt von 25 bis 100% einen sehr hohen Anteil an Mg bzw. Zn auf, was dazu führt, dass diese Gläser für eine Anwendung als Biomaterial ungeeignet sind. Aufgrund dessen wurden zwei weitere Glasreihen mit deutlich geringeren Substitutionsgehalten (2.5 bis 15%) hergestellt. Wie bereits für die Glasreihen mit hohen Substitutionsgehalten wurden die thermischen Eigenschaften (T_g , Kristallisationsverhalten) der Gläser charakterisiert.

Zudem wurden Löslichkeitsexperimente an den gering substituierten Gläsern durchgeführt, um zu untersuchen, ab welchem Gehalt die Zn-Substitution zu einer deutlichen Verringerung der Glaslöslichkeit führt. Hierfür wurden Glaspulver für bis zu sieben Tage in Tris-Puffer-Lösung gelagert. Anschließend wurden der pH-Wert der Lösungen sowie die Ionenkonzentration mittels ICP-OES-Analysen charakterisiert. Mit Hilfe von FTIR und XRD-Messungen wurde die potentielle HAp-Bildung der gelagerten Glaspulver untersucht. Feines Pulver ($< 38 \mu\text{m}$) des Ausgangsglases 45S5 sowie der Gläser Mg2.5 und Zn2.5 wurde neben Tris-Puffer-Lösung zusätzlich in SBF gelagert. Hierbei sollte der Einfluss des Lagerungsmediums auf die HAp-Bildung der einzelnen Gläser untersucht werden.

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wurden zudem Gläser im $\text{CaO-CaF}_2\text{-SiO}_2$ -Glassystem hergestellt, bei denen Ca durch Mg ersetzt wurde (Substitutionsanteil: 33% oder 66%). Sowohl die Glasübergangstemperaturen als auch Kristallisationsverhalten wurden charakterisiert. Zudem wurde die chemische Beständigkeit der Glasreihe untersucht. Für die Löslichkeitsexperimente wurden zuerst statische Experimente in phosphathaltigem Zellkulturmedium durchgeführt, um die HAp-Bildung der Gläser zu bestimmen. Im Anschluss daran wurde zusätzlich die initiale Ionenfreisetzung der Gläser im neutralem pH-Milieu mit Hilfe von dynamischen Löslichkeitsexperimenten bestimmt. Hierfür wurde Glaspulver kontinuierlich von der Tris-Pufferlösung gespült und im Anschluss daran die Ionenkonzentrationen der Lösung mit Hilfe des gekoppelten ICP-OES analysiert.

Die Gläser der $\text{CaO-CaF}_2\text{-SiO}_2$ -Reihe wurde verwendet um durch Mischung mit Poly(vinylphosphonsäure-co-Acrylsäure) (P(VPA-co-AA)) experimentelle GIZ herzustellen. Die Aushärteeigenschaften der einzelnen Zemente in Abhängigkeit von der Mg-Substitution im Glas wurden mittels rheologischen Oszillationsuntersuchungen sowie zeitabhängigen FTIR-Messungen charakterisiert. Zusätzlich wurde die Druckfestigkeit der Zemente getestet. Sowohl der Einfluss des Mg-Substitution, der Korngröße, der Lagerungsdauer sowie der Lagerungsbedingungen in Abhängigkeit des Wassergehaltes auf die Druckfestigkeit wurden untersucht.

Neben dem Einfluss der Glaskomponente auf die Zementeigenschaften wurde zusätzlich der Einfluss der Polymerarchitektur auf das Aushärteverhalten sowie mechanischen Eigenschaften untersucht. Die Änderung der Polymerarchitektur von linear zu verzweigt weist interessante Einflüsse auf die Polymereigenschaften auf. Im Hinblick auf die Verarbeitbarkeit von GIZ ist hierbei vor allem die Änderung der Viskosität in Abhängigkeit der Molmasse von Interesse. Diese steigt bei verzweigtem Polymer im Gegensatz zu linearen nicht so stark an, sondern bleibt zunächst über einen gewissen Molmassenbereich deutlich niedriger. Zudem könnten die infolge der Verzweigung variabler positionierten funktionellen Gruppen zu einer deutlich stärkeren dreidimensionalen Vernetzung innerhalb des GIZ führen und somit einen möglichen Weg für die Herstellung Al-freier GIC sein.

Für die Untersuchung des Einflusses der Polymerarchitektur wurde ein bekanntes Al-haltiges Silicatglas (LG26) verwendet.[163, 209, 218] Die Glaseigenschaften von LG26 sind bereits ausgiebig charakterisiert und der Einfluss auf die GIC-Eigenschaften untersucht wurden. Somit kann davon ausgegangen werden, dass auftretende Änderungen in den Zementeigenschaften nur auf die gewählte Polymerkomponente zurückzuführen ist.

Zunächst wurden verzweigte PAA mit unterschiedlichen Molmassen hergestellt und charakteristische Kennwerte (Molmasse, Dispersität) der Polymeren charakterisiert. Um zu klären, ob die Polymerarchitektur einen Einfluss auf die Zementeigenschaften besitzt, wurden sowohl Zemente mit einer verzweigten PAA sowie einem Gemisch aus linearen PAAs, das eine vergleichbare SEC-Kurve und somit Molmassenverteilung wie die verzweigte PAA aufwies, hergestellt. Im weiteren Verlauf wurde überprüft, ob verzweigte PAAs die mechanischen Eigenschaften oder die Aushärtezeit beeinflussen, wie dies für GIZ mit linearen PAA bereits gezeigt wurde. Hierfür wurden Druckfestigkeit und Aushärtereaktion (Oszillationsrheometer, FTIR-Untersuchungen) der einzelnen Zementzusammensetzungen in Abhängigkeit der Molmasse bzw. Polymerarchitektur untersucht. Abschließend wurde der Einfluss der Disper-

sität (\bar{D}) der verzweigten PAAs getestet. Hierfür wurden GIZ mit Mischungen aus linearer und verzweigter Polymersäure hergestellt, bei denen die \bar{D} vergleichbar bzw. die \bar{D} der verzweigten PAA deutlich größer war. Aushärtereaktion und Druckfestigkeit wurden für unterschiedliche linear/verzweigt-Mischungen charakterisiert.

Diskussion

Diese Arbeit untersuchte den Einfluss der Substitution von CaO durch MgO bzw. ZnO in Bioglas 45S5 sowie durch MgO im CaO-CaF₂-SiO₂-System auf die Glaseigenschaften. Hierbei wurden thermische Eigenschaften wie der Glasübergang und das Kristallisationsverhalten sowie das Löslichkeitsverhalten der Gläser in Abhängigkeit des Substitutionsgrades charakterisiert.

Sobald ein Glas den **Glasübergangsbereich** erreicht, geht das Material von einem vorwiegend spröden und elastischen zu einem plastischen hochviskosen Zustand über. Mit steigender Temperatur nimmt dabei die Beweglichkeit der Atome innerhalb des Glasnetzwerkes deutlich zu. Hierbei beeinflusst die Netzwerkpolymerisation, Stärke und Anzahl von Sauerstoffbindungen zu den Kationen sowie das freie Volumen innerhalb des Glases wesentlich die atomare Beweglichkeit und somit die Glasübergangstemperatur (T_g).[219, 220] Durch hinzugeben von Netzwerkwandlern und/oder Zwischenoxiden können Brückensauerstoffbindungen im Glasnetzwerk aufgebrochen werden. Dadurch verringert sich die Netzwerkpolymerisation und zeigt sich in einer T_g -Abnahme.[16] Ein weiterer Faktor, der die Beweglichkeit der atomaren Struktur beeinflusst, ist die Stärke der vorliegenden Bindungen im Netzwerk. Im Vergleich weisen MgO und ZnO eine höhere Feldstärke gegenüber CaO auf. In der Theorie sollte dies zur Ausbildung stärkerer Bindungen innerhalb des Glasnetzwerkes führen und in einer T_g -Erhöhung resultieren.

Interessanterweise zeigen jedoch die Ergebnisse der thermischen Untersuchungen einen entgegengesetzten Trend (Publikation 4.1, 4.2). Die Substitution des CaO durch MgO oder ZnO resultiert in einer Abnahme in T_g und nicht im erwarteten Anstieg. MgO und ZnO zählen zu den Zwischenoxiden und können somit unterschiedliche Rollen (Netzwerkbildner, Netzwerkwandler) im Glas übernehmen. Aufgrund dessen könnte die Abnahme in T_g dadurch resultieren, dass Mg bzw. Zn als Netzwerkbildner und nicht wie Ca, als Netzwerkwandler, ins Silicatnetzwerk eingebaut werden. Hierdurch bilden sich schwächere Si-O-Mg- bzw. Si-O-Zn-Bindungen im Vergleich zu den Si-O-Si-Bindungen aus, die für eine Abnahme in T_g sorgen.[52–54, 221]

Des weiteren sorgt der Einbau von Mg^{2+} anstelle des Ca^{2+} zu einer Verringerung der Bindungszahl, da Ca^{2+} (Koordinationszahl= 6, 8)[120, 222] höher koordiniert ist als Mg^{2+} (Koordinationszahl= 4, 5, 6)[122, 222] und somit ebenfalls zu einer Abnahme der Netzwerkpolymerisation des Glases und da-

mit ebenfalls zu einem geringeren T_g . Die Abnahme der Koordinationszahl zeigt sich ebenfalls in Untersuchungen an Zn-haltigen Gläsern in denen Zn^{2+} vorwiegend eine Koordinationszahl von 4 einnimmt.[54, 141, 142] Dies unterstützt die bereits angesprochene Annahme, dass die Substitutionskationen anders als die Ca^{2+} -Ionen ins Glas eingebaut werden. Zusätzlich sorgt die Substitution des Ca durch Mg zu einer Verringerung der Viskosität der Gläser und resultiert in einer Steigerung der Beweglichkeit des Netzwerkes, einhergehend mit einer T_g -Verringerung.[113, 223]

Ein weiterer Faktor, der den Glasübergang beeinflusst, ist die Verteilung der unterschiedlichen Ionen innerhalb des Glases. Hierdurch werden die Transporteigenschaften innerhalb des Netzwerkes beeinflusst.[224] Jedoch ist eine Untersuchung durch experimentelle Methoden schwierig. Stattdessen lassen sich Informationen über einen Umweg erhalten.

Das Konzept der *Konfigurationsentropie* bietet hierbei eine Möglichkeit, den Zusammenhang der Temperatur und der Glaszusammensetzung und somit die Viskosität der Gläser qualitativ zu bestimmen. Allgemein korreliert die Temperatur des Glasübergangs mit einer Viskosität von 10^{13} poise bzw. 10^{12} Pa s.[225, 226] Die Konfigurationsentropie unterscheidet sich nicht stark von der Mischungsentropie eines Systems. Das heißt, dass anhand dieser eine Aussage über die Verteilung der einzelnen Kationen innerhalb des Glasnetzwerkes getroffen werden kann. Je höher die Konfigurationsentropie und damit die Mischungsentropie ist, desto zufälliger sind die Kationen verteilt.[226] Untersuchungen von Silicatgläsern mit unterschiedlichen Verhältnissen an CaO und Na_2O zeigen, dass die Na^+ -Mobilität deutlich abnimmt, sobald der Ca^{2+} -Gehalt ansteigt. Dies lässt sich dadurch erklären, dass Ca^{2+} und Na^+ -Ionen nicht zufällig verteilt, sondern unter Bildung von Ca-Na-Paaren im Glas vorliegen. Dadurch sinkt die Mischungsentropie und die Konfigurationsentropie und T_g nimmt zu.[224, 227] Im Gegensatz dazu liegen Ca^{2+} und Mg^{2+} zufällig im Glasnetzwerk verteilt. Infolgedessen kommt es zu einer Steigerung der Konfigurationsentropie, die ausreicht um den Einfluss der höheren Feldstärke des Mg^{2+} auf das Glasnetzwerk zu überwinden.[228] Dadurch nimmt der T_g der Mg-haltigen Gläser ab. Ein zusätzlicher Effekt, der infolge der Mg-Substitution auftritt, ist die Abnahme des Ca-Gehalts. Dieser resultiert in einer verbesserten Mobilität der Na^+ -Ionen und ermöglicht ebenfalls ein verringertes T_g . [227] Die vergleichbaren T_g -Verläufe der beiden Glasreihen legen die Vermutung nahe, dass sowohl die Mg^{2+} - als auch die Zn^{2+} -Kationen zufällig im Glas verteilt vorliegen. Zudem scheinen sich keine ungleichen Paare der Substitutionskationen mit Na^+ oder Ca^{2+} auszubilden, da sonst die Konfigurationsentropie sinken würden und zu einer T_g -Zunahme führen müsste.

Die bisher gegebenen Erklärungen können zwar die T_g -Abnahme jedoch nicht den erkennbaren Minimumsverlauf, der durch die Substitution des CaO mit MgO oder ZnO erkennbar ist, erklären. Solche Ergebnisse zeigen sich häufig in Glassystemen, bei denen zwei unterschiedliche Alkaliionen vorliegen. Hierbei zeigen Eigenschaften, die auf Ionentransportprozesse beruhen (z.B. Leitfähigkeit, Ionenabgabe, thermische Eigenschaften), häufig einen nicht linearen Verlauf in Abhängigkeit des Substitutionsgehaltes.[229–231] Da sich diese Ergebnisse erstmals in mischalkalihaltigen Glasreihen zeigte, wurde dieses nicht lineare Verhalten als *Mischalkaliefekt* bezeichnet. Er tritt sowohl in Silicat-, Borat- oder Phosphatgläsern auf.[232] Eine vollständige Erklärung des Effektes blieb jedoch bisher aus. Mehrere Modelle wurden erstellt, um die anomalen Verläufe der unterschiedlichen Eigenschaften zu erklären.[233–235] Allgemein wird angenommen, dass sich aufgrund der Bindungs- und Koordinationsumgebung der verschiedenen Alkaliionen bevorzugt Plätze bilden, zu denen die mobilen Ionen springen können (*ion hopping*).[236] Es wird davon ausgegangen, dass es deutlich schwerer für ein Kation A ist, auf einem Platz zu springen, der vorher durch ein Kation B besetzt wurde, als auf einen Platz, der zuvor ebenfalls durch ein Kation A belegt war.[237]

Neben Gläsern mit mehreren Alkaliionen tritt der *Mischalkaliefekt* auch in Gläsern mit Mischungen aus Alkali- und Erdalkaliionen oder zweier Erdalkaliionen auf. Dementsprechend sollte besser von einem *Mischkationenefekt* statt *Mischalkaliefekt* gesprochen werden.[236]

Neben dem Glasübergang ist ebenfalls das **Kristallisationsverhalten** der untersuchten Mg- bzw. Zn-haltigen Glasreihen von Interesse. Bioglas 45S5 besitzt aufgrund seines hohen Netzwerkwandleranteils ein sehr offenes Netzwerk. Dieser Umstand resultiert in einer starken Kristallisationsneigung. Für die Anwendung als gesinterte Scaffolds ist dies von deutlichem Nachteil. Die früh eintretende Kristallisation limitiert das Sintern von Pulverproben. Dadurch verringert sich die Verdichtung und führt zu Scaffolds mit verminderter mechanischer Festigkeit.[62, 238]

Die Substitution des CaO durch MgO/ZnO im Bioglas 45S5 führt zu einer deutlichen Abnahme der Kristallisationsneigung infolge des gesteigerten Substitutionsanteils. Der Onset der Kristallisationstemperatur (T_c) verschiebt sich zu höheren Temperaturen und entspricht damit einem späteren Kristallisationsbeginn.

Die Berechnung von Kennwerten wie dem Prozessfenster (T_c - T_g) oder Glasstabilitätsparametern (Hrubý, Weinberg, Lu & Liu) verdeutlicht die verringerte Kristallisationstendenz. Diese nehmen infolge des Austauschs des CaO durch MgO oder ZnO zu. Dies entspricht einer abnehmenden Kristallisationsneigung der Gläser und der daraus folgenden verbesserten Verarbeitbarkeit der Gläser.[239–243]

Neben der Berechnung der Kennwerte (Prozessfenster, Glasstabilitätsparameter) wurden zusätzlich Heizmikroskopieuntersuchungen für die hochsubstituierten Mg- und Zn-haltigen Gläser (Substitutionsanteil 25 bis 100%) basierend auf Bioglas 45S5 durchgeführt. Diese Analysemethoden bieten die Möglichkeit, den Temperaturbereich, in dem die Kristallisation abläuft, zu bestimmen. Der Kristallisationsbereich zeigt sich durch ein Plateau im Anschluss an den Sinterschrumpf in den Heizmikroskopieergebnissen. Je kleiner dieser Bereich desto geringer ist die Tendenz eines Glas zu Kristallisieren. Je länger die Glaspartikel in dieser Phase verweilen und der hohen Temperatur ausgesetzt sind, desto bevorzugter läuft die Kristallisation ab.[244, 245] Die Mg- als auch die Zn-haltige Glasreihe zeigen eine vergleichbare kontinuierliche Abnahme des Kristallisationsbereiches über die Substitution und unterstützen damit die bereits durch DSC-Analysen vermutete verminderte Kristallisationsneigung. Durch die höhere Feldstärke der Substitutionskationen und der damit einhergehenden stärkeren Bindung innerhalb des Glasnetzwerkes, ist die abnehmende Kristallisationsneigung zu erwarten und passt zu bereits gezeigten Ergebnissen.[113, 119, 246]

Im Hinblick auf die Mg-haltigen Gläser kommen zudem weitere Faktoren hinzu, die die Kristallisation beeinflussen. Der Einbau von Mg ins Glas sorgt für eine Entropierhöhung des Systems und behindert somit die Kristallisation zusätzlich.[247] Weiterhin verhindert die Präsenz von Mg^{2+} -Ionen die Ausbildung potentieller Kristallphasen während der Temperaturbehandlung.[248, 249] Für die Zn-haltigen Gläser lässt sich die verringerte Kristallisationstendenz durch die Steigerung der Glasviskosität erklären.[62, 125, 250]

Neben den direkten Einflüssen der Mg^{2+} - und Zn^{2+} -Ionen auf die Kristallisation, sorgt die Substitution des Ca^{2+} zusätzlich zu einer Veränderung der Glasstruktur. Im Vergleich zum Ca^{2+} besitzen Mg^{2+} - und Zn^{2+} -Ionen einen deutlich geringeren Ionenradius und führen somit zu einem kompakteren Glasnetzwerk (Publikation 4.2), welche ebenfalls die Kristallisationsneigung der Gläser verringert.[251]

Die früh beginnende Kristallisation von Bioglas 45S5 beeinflusst die **Sintereigenschaft** negativ. Aufgrund der deutlich geringeren Kristallisationsneigung der Mg- und Zn-haltigen Gläser, wurde ebenfalls das Sinterverhalten untersucht. Hierfür wurden Ergebnisse der Heizmikroskopieuntersuchungen ausgewertet. Neben dem Kristallisationsbereich geben diese zusätzlich einen Einblick in die Verringerung der Probendimension infolge der Aufheizung der Probe. Sowohl die Substitution des CaO durch MgO als auch ZnO resultiert in einem deutlich größeren Sinterschrumpf und damit in signifikant besseren Sintereigenschaften. Während das Ausgangsglas 45S5 um knapp 3% zusammensintert, zeigen die Mg-Gläser einen maximalen Sinterschrumpf von 57% und die Zn-Reihe von 28%. Der Vergleich der beiden Glasreihen untereinander deutet darauf hin, dass die Substitution des CaO durch MgO die Sintereigenschaften deutlich stärker beeinflusst. Im Hinblick auf die Herstellung poröser Scaffolds sollten Mg-haltige Gläser eingesetzt werden. Diese sorgen für eine höhere Verdichtung während der Temperaturbehandlung und somit zur Bildung von Scaffolds mit höheren mechanischen Eigenschaften.

Zusätzliche REM-Untersuchungen an frisch gebrochenen Sinterproben des Glases 45S5 sowie der Gläser bei denen 50% des CaO durch MgO oder ZnO ersetzt wurde, unterstützen die bereits durch die Heizmikroskopie beobachteten verbesserten Sintereigenschaften. Während die 45S5-Probe vereinzelte Glaspartikel zeigt (Abb. 3.1 a), die kaum zusammengesintert sind, ist die Mg50-Probe hervorragend zusammengesintert. Einzelne Glaspartikel sind nicht mehr erkennbar und die Oberfläche ist homogen (Abb. 3.1 b). Dies unterstützt die aus den Heizmikroskopieergebnissen gezogenen Schlüsse bezüglich des gesteigerten Sinterverhaltens durch die Substitution des CaO durch MgO. Ebenfalls weist die Zn50-Probe eine verbesserte Sinterung gegenüber Bioglas 45S5 auf. Hierbei lassen sich jedoch im Vergleich zur Mg-haltigen Probe vereinzelte Glaspartikel erkennen, die von einer möglicherweise kristallinen Matrix umgeben sind (Abb. 3.1 c).

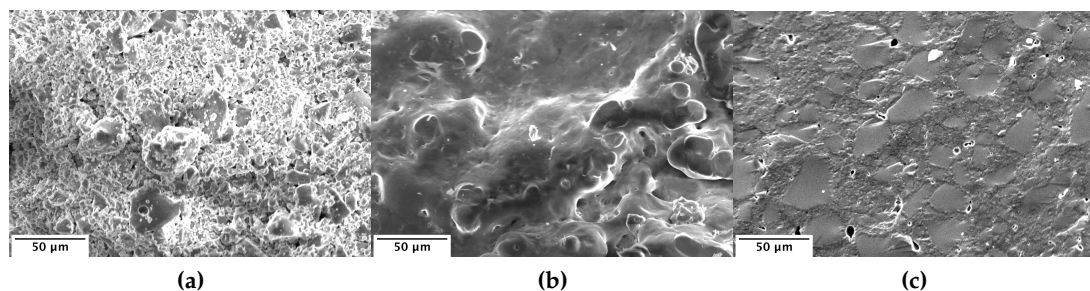


Abb. 3.1: REM-Bilder gesintertter Glasproben von (a) Bioglas 45S5, (b) Mg50 und (c) Zn50 erhalten mittels Sekundärelektronendetektor. (500-fache Vergrößerung, 15 kV)

Röntgendiffraktometrie-Untersuchungen an den verschiedenen Sinterproben zeigen, dass die Gläser während der Temperaturbehandlung auskristallisiert sind. Die Kristallisation muss also nicht notwendigerweise das Sintern von Glaspulvern behindern. Dieses Ergebnis passt hervorragend zu Studien, die den Effekt der Kristallisation auf das Sinterverhalten in Bioglas 45S5 untersuchten. Es zeigte sich, dass in 45S5 hauptsächlich Natriumcalciumsilicate auskristallisieren ($\text{Na}_2\text{CaSi}_2\text{O}_6$ bzw. $\text{Na}_2\text{Ca}_2\text{Si}_3\text{O}_9$)[252, 253], welche die Herstellung einer vollständig gesinterte Bioglas 45S5-Probe verhinderten. Die Ausbildung dieser Natriumcalciumsilicatphasen beeinflusst die Sinterieigenschaften jedoch nicht in Glassystemen mit niedrigerem T_g beispielsweise infolge des Einbaus von Fluorid.[60] Dies lässt vermuten, dass nicht nur der Typ der Kristallphase, die während des Sintervorgangs ausgebildet wird, sondern auch die relative Position von T_g zu den Kristallisationstemperaturen einen Einfluss darauf hat, ob ein Glaspulver gut zusammensintert.

Während das geringe Zusammensintern von Bioglas 45S5 über viskoses Fließen sich durch den sehr frühen Onset der Kristallisation erklären lässt.[61, 244]. Sorgt sowohl die T_g -Abnahme als auch der deutlich spätere Kristallisationsbeginn und die damit einhergehende Verringerung der Kristallisationstendenz der Mg- bzw. Zn-haltigen Gläser für die verbesserten Sintereigenschaften.

Die Mg- und Zn-haltigen 45S5-Glasreihen zeigen eine Abnahme des Kristallisationsneigung. Interessanterweise lässt sich in den Ergebnissen der Mg-substituierten Gläser der $\text{CaO-CaF}_2\text{-SiO}_2$ -Reihe ein entgegengesetzten Trend erkennen (Publikation 4.5). Die Substitution des CaO durch MgO sorgt in diesem Glassystem für eine Verschiebung der Kristallisation zu niedrigen Temperaturen. Zudem ändert sich die Peakgeometrie in Abhängigkeit des Substitutionsgehaltes. Während das Mg-freie Glas einen sehr breiten Peak aufweist, verringert sich die Peakbreite für die Mg-haltigen Gläser und die Intensität des Kristallisationspeaks steigt. Diese Veränderung deuten auf einen Wechsel des Kristallisationsmechanismus hin. Während ein breiter Kristallisationspeaks auf Oberflächenkristallisation hinweist, wird ein scharfer Kristallisationspeak eher mit Volumenkristallisation in Zusammenhang gebracht.[254] Durchgeführte Untersuchungen an getemperten Gläsern der Glasreihe zeigen zusätzlich eine Änderung der gebildeten Kristallphase von Wollastonit zu Diopsid. Möglicherweise beeinflusst dies zusätzlich die Kristallisationseigenschaften der Gläser.

Der Austausch des CaO durch MgO oder ZnO im Bioglas 45S5 zeigt vergleichbare Effekte auf die thermischen Eigenschaften der unterschiedlichen Gläser. Für eine Anwendung als Biomaterial ist jedoch ebenfalls die Reaktion mit dem umgebenden Gewebe von Interesse. Hierbei geben Löslichkeitsuntersuchungen Aufschluss über die **chemische Beständigkeit** der einzelnen Glaszusammensetzungen.

Die Lagerung von Glaspulver in Tris-Pufferlösung ist eine einfache und rasch durchzuführende Methode, um das Verhalten des Materials bei $\text{pH} = 7.4$, vergleichbar zum menschlichen Körper, zu untersuchen. Infolge der Löslichkeitsreaktion kommt es zu Ionenaustauschprozessen und Hydrolyse des Glasnetzwerkes. Vorwiegend Alkali- oder Erdalkaliionen werden aus dem Glas gelöst. Die Protonen, die aufgrund der Eigendissoziation des Wasser in der Lagerungslösung vorliegen, bilden mit den vorhandenen Trennstellensauerstoffen Silanolgruppen aus und stehen fortan nicht mehr zur Verfügung. Die damit einhergehende Steigerung der Konzentration an Hydroxidionen sorgt für einen pH-Anstieg der Lagerungslösung.[53, 119, 255]

Die Lagerung der Mg-haltigen 45S5-Glasreihe mit Substitutionsgehalten bis 15% zeigen den erwarteten pH-Anstieg der Tris-Pufferlösung. Die pH-Verläufe sind zudem über die Zeit vergleichbar zu den Ergebnissen des Bioglas 45S5. Die erhaltenen Daten korrelieren hervorragend mit bereits gezeigten Untersuchung an Gläsern mit Substitutionsgehalten zwischen 25 und 100%.[68] Dies lässt vermuten, dass sich die Löslichkeitseigenschaften des Ausgangsglases 45S5 infolge der Substitution des CaO durch MgO nicht verändern. Dies lässt sich vermutlich damit erklären, dass MgO die Rolle des CaO als Netzwerk-wandler im Glasnetzwerk übernimmt.

Im Gegensatz dazu resultiert die Substitution des CaO durch ZnO in einer deutlichen Veränderung des pH-Verlaufes über die Zeit. Während ein Substitutionsanteil von 2.5% einen pH-Anstieg ähnlich dem Ausgangsglas 45S5 aufweist, führt eine Steigerung auf 5% bereits zu einer drastisch geringeren pH-Zunahme. Ab einem Substitutionsgehalt von 7.5% ändert sich der pH-Wert unabhängig der Lagerungszeit gar nicht mehr. Der konstante Verlauf des pH-Wertes der Zn-haltigen Gläser, ab einem Substitutionsanteils von 7.5%, lässt sich durch die fehlenden Ionenaustauschprozesse und Lösungsreaktionen erklären. Diese sind gleichbedeutend mit einer Steigerung der chemischen Beständigkeit der Gläser und somit einer drastischen Abnahme der Glaslöslichkeit. Die in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse bestätigen bereits ähnliche Trends, die in Untersuchungen an Zn-haltigen Gläsern erhalten wurden.[65][68]

Im Vergleich zur Substitution des CaO durch MgO, scheint es, dass ZnO im Gegensatz zu CaO und MgO eher die Rolle eines Netzbildners übernimmt. Durch den Einbau des ZnO ins Silikatnetzwerk steigt die Polymerisation des Glases. Dadurch entsteht ein weniger offenes Netzwerk mit weniger Trennstellensauerstoffen und Wandlerionen, die eine Schlüsselrolle im Ionenaustausch übernehmen [13, 58, 68, 256–258] und resultiert in der detektierten abnehmenden Glaslöslichkeit.

Die pH-Änderung wird jedoch nicht nur durch das gewählte Substitutionskation sondern sowohl durch die verwendete Partikelgröße als auch das verwendete Lagerungsmedium beeinflusst. Der allgemeine pH-Verlauf über die Zeit, der sich durch einen initial sehr starken pH-Anstieg infolge des Freiwerdens von mobilen Na^+ - und Ca^{2+} -Ionen auszeichnet und sich danach einem Plateau annähert, lässt sich ebenfalls in den Untersuchungen mit feinerem Glaspulver feststellen. Hierbei zeigen die Ergebnisse deutlich höhere pH-Werte nach der Verringerung der Partikelgröße infolge der Lagerung und resultiert aus der vergrößerten relativen Oberfläche.[259, 260]

Der Wechsel des Lagerungsmediums von Tris-Pufferlösung zu SBF bietet die Möglichkeit, die Parameter der Löslichkeitsuntersuchung im Hinblick auf die spätere Verwendung im menschlichen Körper anzupassen. Während Tris-Pufferlösung lediglich einen vergleichbaren pH-Wert wie menschliches Blut aufweist, beinhaltet SBF zusätzlich alle anorganischen Bestandteile des Blutplasmas. Der Vergleich der pH-Werte der SBF mit den Ergebnissen der Tris-Pufferlösung lässt sich erkennen, dass Mg2.5 und Bioglas 45S5 einen ähnlichen pH-Verlauf in Abhängigkeit der Lagerungszeit aufweisen. Die Substitution des CaO durch ZnO hingegen sorgt für einen geringeren pH-Anstieg über die Zeit. Der Vergleich mit den Untersuchungen in Tris-Pufferlösung zeigt zudem, dass die pH-Änderung weiter abnimmt.

Obwohl die Charakterisierung des pH-Anstieges über die Zeit erste Einblicke in das Löslichkeitsverhalten der unterschiedlichen Gläser bietet, fehlt eine detaillierte Aussage über die Ionenfreisetzung der Mg- und Zn-haltigen Gläser. Hierzu wurden die Ionenkonzentrationen der Tris-Pufferlösungen, infolge der Lagerung des groben bzw. feinen Glaspulvers, mit Hilfe von ICP-OES-Messungen bestimmt.

Im Vergleich der gemessenen Ionenkonzentrationen lässt sich wiederum ein Unterschied zwischen den Mg- und Zn-haltigen Gläsern erkennen, der sich bereits in den pH-Trends zeigte. Die ICP-Ergebnisse der Mg-haltigen Gläser mit steigendem Substitutionsgehalt zeigten keinen signifikanten Unterschied gegenüber den Ergebnissen des Ausgangsglases 45S5. Sowohl nach 6 Stun-

den als auch 7 Tagen sind die gemessenen Konzentrationen vergleichbar. Im Gegensatz dazu wurden drastisch geringere Ionenkonzentration in der Tris-Pufferlösungen detektiert, in der die Zn-haltigen Gläser lagerten. Hierbei wurden bereits bei der geringsten Substitutionen des CaO durch ZnO deutlich geringere Ionenkonzentrationen in der Tris-Pufferlösung detektiert. Infolge der Lagerung für 7 Tage steigen die gemessenen Konzentrationen leicht an. Jedoch liegen diese deutlich unter den erhaltenen Ergebnissen des Ausgangsglases 45S5 sowie der Mg-haltigen Gläser.

Die Löslichkeitsreaktion von bioaktiven Gläsern läuft allgemein durch die Hydrolyse des Glasnetzwerk sowie über einen Ionenaustauschprozess ab. Vor allem der Ionenaustausch hängt hierbei dramatisch von der Glasstruktur ab. Mg^{2+} und Zn^{2+} -Ionen haben vergleichbare Ionenradien sowie elektrische Ladung und besitzen eine ähnliche Dietzel-Feldstärke.[17] Dadurch sollten beide Ionen vergleichbar ins Glasnetzwerk eingebaut werden.

Durch die kleineren Ionenradien der Substitutionskationen (Mg, Zn) nimmt das molare Volumen ab. Dies ist gleichzusetzen mit einer kompakteren Glasstruktur. Dadurch wird der Platz für die mobilen Ionen, welche aus dem Glas herausgelöst werden, sowie das eindringende wässrige Medium erschwert.[37, 68] Infolgedessen reduziert sich die Ionenfreisetzung.[261] Für die höher substituierten Mg- und Zn-haltigen Gläser lässt sich eine deutliche Abnahme im molaren Volumen erkennen (Publikation 4.2). Jedoch ist dieser Unterschied für die Gläser mit sehr geringer Konzentration geringfügig. Deshalb kann die Änderung des molare Volumen nicht der einzige Grund für den Unterschied im Löslichkeitsverhalten sein.

Der Unterschied im Löslichkeitsverhalten zwischen den Mg- und Zn-haltigen Gläsern lässt sich auch nicht vollständig durch den Einfluss der Feldstärke auf das Glasnetzwerk bzw. die Bindungsstruktur erklären. Zn^{2+} besitzt durch den geringeren Ionenradius bei gleicher Ladung eine größere Dietzel-Feldstärke als Ca^{2+} . [17] Infolgedessen sollten stärkere Bindungen ausgebildet werden, die die Ionenbeweglichkeit reduziert und damit die Ionenfreisetzung verringert.[22] Jedoch weist, wie bereits erwähnt, Mg^{2+} eine vergleichbare Feldstärke wie Zn^{2+} auf, lässt jedoch keine Abnahme der Glaslöslichkeit erkennen.

Wie in diesem Abschnitt bereits kurz angesprochen, scheint das unterschiedliche Löslichkeitsverhalten möglicherweise aus dem strukturellen Einbau der Substitutionskationen ins Glasnetzwerk zu resultieren. Sowohl MgO als auch ZnO fallen infolge ihrer Dietzel-Feldstärke in den Bereich der Zwischenoxide und können somit sowohl die Rolle eines Netzwerkwandlers als auch Netzbildners im Glas einnehmen. Im Vergleich zwischen den beiden Glas-

reihen legen die Löslichkeitsuntersuchungen nahe, dass MgO aufgrund der vergleichbaren Löslichkeitsergebnisse wie das Ausgangsglas 45S5, eher die Rolle eines typischen Netzwerkwandlers einnimmt. Hingegen scheint es, dass ZnO eher als Netzwerkbildner ins Silicatnetzwerk eingebaut wird. Hierdurch nimmt die Polymerisation des Glasnetzwerkes zu und die Löslichkeit verringert sich. FTIR-Spektren der unbehandelten Zn-Gläser zeigen keine Änderung der Bindungsstruktur infolge der Substitution des CaO, die auf eine höhere Polymerisation des Glasnetzwerkes hinweisen.

Eine genauere strukturelle Untersuchungen (z.B. ^{29}Si -NMR, ^{31}P -NMR) der Mg- und Zn-haltigen Gläser basierend auf dem Bioglas 45S5 fehlt bisher. Hierdurch ließe sich eine klarere Aussage darüber treffen, wie MgO bzw. ZnO in das Glasnetzwerk eingebaut werden.

Neben dem Lagerungslösung wurden ebenfalls die gelagerten Pulverproben untersucht. Hierbei ist vor allem die potentielle Ausbildung einer HAp-Schicht von Interesse. Bioglas 45S5 zeichnete sich dadurch aus, dass sich infolge der Reaktion mit dem umgebenden wässrigen Medium eine HAp-Schicht auf der Oberfläche der Glaspartikel ausbildet. Diese ist vergleichbar zum anorganischen Bestandteil des menschlichen Knochens [19] und bietet damit die Möglichkeit einer direkten chemischen Bindung des Materials mit dem umgebenden Gewebe [36].

FTIR- und Röntgendiffraktometrieuntersuchungen an den in Tris-Pufferlösung gelagerten groben Mg-haltigen Glaspulvern zeigen charakteristische Apatitbanden bzw. -reflexe nach drei Tagen für die Proben mit einem Substitutionsgehalt bis 7.5%. Damit zeigen sie vergleichbare Ergebnisse wie Bioglasses 45S5. Weitere Steigerung der Mg-Substitution sorgt dafür, dass die charakteristischen Banden und Reflexe erst nach sieben Tagen detektierbar sind. Studien an Mg-haltigen Gläsern erklärten diesen Trend durch die Steigerung der chemischen Beständigkeit infolge der Substitution von CaO durch MgO und der damit einhergehenden stärkeren Mg-O-Bindung gegenüber Ca-O. Infolgedessen verlangsamt sich zunächst die Löslichkeitsreaktion und resultiert in einer verspäteten Apatitbildung.[262] Dies widerspricht jedoch sowohl den gezeigten pH- als auch ICP-OES-Ergebnissen dieser Arbeit, die nahezu keine Änderung gegenüber dem Ausgangsglas 45S5 aufzeigen. Stattdessen führt die Präsenz der Mg^{2+} -Ionen zur verringerten Keimbildung von Calciumphosphaten. Die drastische Verlangsamung der Umwandlung des amorphen Calciumphosphat zu stabilerem Apatit sorgt für eine spätere Bildung der HAp-Schicht.[263–266] Röntgendiffraktogramme zeigen die charakteristischen HAp-Reflexe ebenfalls erst nach 7 Tagen. Die verlangsamte Apatitbildung zeigt sich ebenfalls in den

bereits besprochenen ICP-OES-Ergebnissen. Diese zeigten für höher substituierten Mg-haltigen Gläser höhere P-Konzentrationen in der Tris-Pufferlösungen gegenüber den Mg-Gläsern mit einem Substitutionsgehalt bis 7.5% (Publikation 4.3).

Bereits die pH- als auch die ICP-OES-Messungen der Zn-haltigen Glasreihe deuteten auf eine geringe Glaslöslichkeit hin. Dieser Trend lässt sich ebenfalls in den FTIR- und Röntgendiffraktometrie-Untersuchungen erkennen. Untersuchungen am gelagerten Zn-haltigen Glas mit dem geringsten Substitutionsgehalt (2.5%) zeigen die charakteristische HAp-Reflexe und -banden. Diese sind jedoch erst deutlich später detektierbar (nach 7 Tagen) gegenüber dem Mg-haltigen Glas. Die geringere Löslichkeit der Zn-haltigen Gläsern resultiert in einer Abnahme der Konzentration der Ca^{2+} - und PO_4^{3-} -Ionen in der Tris-Pufferlösung, welche für die HAp-Schichtausbildung notwendig sind.

Die Verwendung von feinerem Glaspulver beschleunigt die Ausbildung der HAp-Schicht auf der Glasoberfläche. FTIR- und Röntgendiffraktometrie-Untersuchungen zeigen charakteristische Banden und Reflexe des HAp bereits nach 24 Stunden (Publikation 4.4). Dies lässt sich auf die bereits besprochene Vergrößerung der relativen Oberfläche und der damit deutlich stärkeren Reaktion mit dem umgebenden Medium zurückführen. Interessanterweise sorgt die Verkleinerung der Partikelgröße dafür, dass das Zn-haltigen Glases Zn2.5 vergleichbare pH-Werte wie Bioglas 45S5 und Mg2.5 zu den unterschiedlichen Zeitpunkten aufzeigt. Zudem ist keine verspätete HAp-Bildung auf dem Zn-haltigen Glas erkennbar, wie es bei der Lagerung des groben Glaspulvers zuvor der Fall war.

Bei genauerer Betrachtung der FTIR-Spektren in Abhängigkeit des Lagerungsmediums lässt sich erkennen, dass durch den Wechsel von Tris-Pufferlösung zu SBF die charakteristischen Apatitbanden erst zu deutlich späteren Zeitpunkten erkennbar sind. Dies lässt sich vermutlich auf die vorhandenen Mg^{2+} -Ionen in der SBF zurückführen, die wie bereits besprochen die Ausbildung einer HAp-Schicht behindern.[262, 264–268] Des weiteren lassen sich in den FTIR-Spektren der Glaspulver gelagert in SBF zusätzliche CO_3^{2-} -Banden erkennen. Diese sind auf die vorhandenen CO_3^{2-} -Ionen zurückzuführen, die in der SBF vorliegen. Während die FTIR-Spektren der in Tris-Pufferlösung gelagerten Proben auf die Bildung von stöchiometrischem HAp hindeuten, weisen die CO_3^{2-} -Banden in den FTIR-Spektren der in SBF gelagerten Proben auf die Bildung eines B-Typ substituierten Apatits hin. Hierbei werden im Kristallgitter die Plätze des PO_4^{3-} - durch CO_3^{2-} -Ionen besetzt.[269]

Während die Ergebnisse der thermischen Untersuchungen ein vergleichbares Verhalten der Mg- und Zn-haltigen Glasreihe aufzeigten, lassen die Untersuchungen der chemischen Beständigkeit/Glaslöslichkeit ein entgegengesetztes Verhalten erkennen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Hauptgrund für die Diskrepanz im Löslichkeitsverhalten der unterschiedliche strukturelle Einbau des MgO bzw. ZnO ins Glasnetzwerk ist. Während MgO eher als Netzwerk wandler und somit vergleichbar zum CaO eingebaut wird, scheint ZnO eher die Rolle eines Netzwerk bildners einzunehmen. An dieser Stelle sollten zusätzliche Untersuchungen herangezogen werden (z.B. NMR), um den strukturellen Einbau des Mg bzw. Zn in das Glasnetzwerk zu charakterisieren und damit eine Erklärung für die unterschiedlichen Effekte der Substitution von Ca durch Mg oder Zn zu finden.

Die Untersuchung der Glaslöslichkeit und der potentiellen HAp-Bildung ermöglicht es, erste Aussagen über eine medizinische Anwendung der Gläser als Knochenersatzmaterial treffen zu können. Es gibt jedoch weitere Anwendungsmöglichkeiten, bei denen die Glaslöslichkeit eine signifikante Rolle in der Herstellung sowie Einfluss auf die Materialeigenschaften übernimmt. Ein Beispiel für solch ein Material sind **Glasionomerzemente**. Während des Aushärtprozesses der Zemente reagiert die Polymersäurekomponente mit dem Glaspulver. Die dabei aus dem Glas herausgelösten Kationen reagieren mit der vorhandenen deprotonierten Polymersäure und es kommt zur Ausbildung von Salzbrücken. Diese führen zur Aushärtung der Zementpaste. Die Löslichkeitseigenschaften der Gläser spielen im Aushärtprozess eine große Rolle und beeinflussen die Verarbeitbarkeit der Zemente sowie deren mechanische Eigenschaften signifikant.

Während für die bisher besprochenen Untersuchung der chemischen Beständigkeit und Ausbildung einer HAp-Schicht vor allem statische Löslichkeitsexperimente im wässrigen Medium durchgeführt wurden, ist die initiale Freisetzung der Ionen infolge der Löslichkeitsreaktion für die Charakterisierung der GIZ von Bedeutung. Um diese frühen Zeitpunkte zu untersuchen wurden dynamische Löslichkeitsuntersuchung durchgeführt, um die Ionenfreisetzung in den ersten Sekunden und Minuten zu betrachten.

Bisher entwickelte GIZ bestehen aus einer Polymersäure- und einer Alumo-silicatglaskomponente. Im Hinblick auf eine potentielle Anwendung als Knochenrestaurationsmaterial muss jedoch das Aluminium aus der Zusammensetzung der verwendete Gläser entfernt werden. Al^{3+} -Ionen zeigen negative

Effekte auf die Knochenmineralisationsation.[209–211] Zudem zeigten Untersuchungen, dass Al^{3+} -Ionen neurotoxische Effekte auf den menschlichen Körper haben.[212] Die vorhandenen Al^{3+} -Ionen spielen jedoch vor allem für die Aushärtereaktion, die mechanische Festigkeit und Stabilität der Zemente eine wichtige Rolle. Zum einen sind die im Glas vorhandenen Si-O-Al-Bindungen säurehydrolysisierbar und bilden die Grundlage für die Aushärtereaktion, zum anderen sorgen die Al^{3+} -Ionen für den Aufbau einer dreidimensionalen vernetzten Struktur und sorgen damit für die Festigkeit der Zemente.

Diese Arbeit untersuchte die Verwendung von Mg-haltigen Gläsern als möglichen Ersatz für kommerziell verwendete Alumosilicatgläser. Zunächst wurde hierfür das Löslichkeitsverhalten der $\text{CaO-CaF}_2\text{-SiO}_2$ -Reihe während der ersten Minuten in Abhängigkeit der Substitutions des CaO durch MgO untersucht.

Der Verlauf der Ionenkonzentration der Glasreihe zeigt zunächst einen initialen Anstieg für die Mg^{2+} und Ca^{2+} -Ionen der sich anschließend einem Plateau annähert (Publikation 4.5). Die vergleichbaren Konzentrationsverläufe deuten daraufhin, dass beide Ionen als typische Netzwerk wandler im Glasnetzwerk vorliegen.[68, 119, 122] Interessanterweise sorgt jedoch die Substitution von 66% des CaO durch MgO für eine signifikante Abnahme aller detektierten Ionenkonzentrationen und somit geringere Glaslöslichkeit.

Die Verringerung der Löslichkeit ist zunächst überraschend, da die Mg-haltigen Gläser der 45S5-Reihe keine derartige Abnahme bei vergleichbarem Substitutionsgehalt aufzeigen. Der Einfluss der Substitution des CaO auf die chemische Beständigkeit eines Glases hängt als vermutlich ebenfalls vom verwendeten Glassystem ab. Möglicherweise übernimmt MgO im Fall der $\text{CaO-CaF}_2\text{-SiO}_2$ -Reihe die Rolle eines Netzbildners und sorgt folglich aufgrund des stärker polymerisierten Netzwerkes für die geringere Glaslöslichkeit. Weiterhin resultiert der Einbau des MgO in einem kompakteren Glasnetzwerk und die höhere Feldstärke der Mg^{2+} -Ionen führt zur Ausbildung stärkerer Bindungen und sorgt zusätzlich für eine geringere Glaslöslichkeit.

Die Zementaushärtung wird maßgeblich durch die Löslichkeitseigenschaften des verwendeten Glases bestimmt. Durch eine geringere Glaslöslichkeit werden weniger Kationen aus dem Glas freigesetzt und es stehen weniger Kationen für die Aushärtereaktion zur Verfügung. Dadurch wird mehr Zeit benötigt um genügend ionische Brücken auszubilden, die zur Verfestigung der Zementmatrix führt. Zur Charakterisierung der Aushärtegeschwindigkeit wurden die Al-freien Zemente mittels zeitabhängiger FTIR-Analysen untersucht.

Die erhaltenen FTIR-Spektren lassen vermuten, dass die Substitution des CaO durch MgO dazu führt, dass der Zement langsamer aushärtet. Dies ist vor allem in der initialen Phase der Aushärtereaktion deutlich erkennbar. Das Verhältnis der COO^- - zur COOH -Bande, hierbei als Aushärteprofil bezeichnet, steigt für den Mg-freien GIZ am stärksten an und spiegelt damit die schnelle Ausbildung der ionischen Brücken zwischen den Carboxylat-Banden und den herausgelösten Kationen wider. Dies ist gleichbedeutend mit einer schnelleren Aushärtung des Zementes. Durch den Austausch des CaO durch MgO verlangsamt die Aushärtereaktion und verlängert somit die Zeit, in der die Zemente verarbeitet werden können. Diese Erkenntnisse korrelieren hervorragend mit den Löslichkeitsuntersuchungen. Die verringerte Glaslöslichkeit der Mg-haltigen Gläser sorgt für eine Abnahme der initial vorhandenen Kationenzahl und somit für eine verlangsamte Zementaushärtung.

Neben dem Aushärteverhalten sind auch die **mechanischen Eigenschaften** der GIZ von hohem Interesse. In kommerziell erhältlichen GIZ übernehmen die Al^{3+} -Ionen eine Schlüsselrolle in der Ausbildung der vernetzten Zementmatrix und sorgen für Zemente mit hervorragenden mechanischen Kennwerten. Das Fehlen dieser Ionen in den Al-freie Zemente führt zu deutlich geringeren Druckfestigkeiten. Der Einbau der Mg^{2+} -Ionen in das Zementnetzwerk könnte, aufgrund der höheren Feldstärke des Mg gegenüber Ca und der damit einhergehenden Ausbildung stärkerer Bindungen ein möglicher Weg sein, um Al-freie GIZ mit gesteigerten mechanischen Eigenschaften zu entwickeln.

Interessanterweise zeigt sich in den erhaltenen Ergebnisse kein kontinuierlicher Trend für die mechanischen Eigenschaften in Abhängigkeit des Mg-Gehaltes. Durch die Substitution von einem Drittel des CaO durch MgO kommt es zunächst zu einem signifikanten Anstieg der Druckfestigkeit. Dies ist aufgrund der höheren Feldstärke des Mg^{2+} -Ions nicht überraschend. Eine weitere Steigerung des Mg-Gehalts sorgt jedoch wiederum für eine Abnahme der Druckfestigkeit. Wie bereits erwähnt, sorgt die Substitution von CaO durch MgO für eine drastische Verringerung der Glaslöslichkeit. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Druckfestigkeit von zwei entgegengesetzt wirkenden Effekten beeinflusst wird. Auf der einen Seite sorgt die höhere Feldstärke des Mg für eine Steigerung der mechanischen Eigenschaften, während auf der anderen Seite die gleichzeitig abnehmende Glaslöslichkeit diese verringert. Die Gesamtanzahl freigesetzter Metallkationen für die Ausbildung des Zementnetzwerkes sinkt für das hochsubstituierte Mg-Glas drastisch, so dass nicht einmal die höhere Feldstärke der Mg^{2+} -Ionen die Abnahme in den mechanischen Eigenschaften kompensieren kann.

Neben der Glaszusammensetzung spielt auch die Mikrostruktur der Zemente eine bedeutende Rolle für die mechanischen Eigenschaften.[11, 270] Die Verringerung der Partikelgröße führt zu einer signifikanten Steigerung der Druckfestigkeit der GIC. Zum einen sorgt die vergrößerte Oberfläche für eine schnellere Löslichkeitsreaktion und damit Freisetzung der Kationen und Vernetzung des Zementes.[259, 260] Zum anderen liegen die Partikel im Zement homogener verteilt vor und sorgen somit zusätzlich für verbesserte mechanische Eigenschaften. Möglicherweise bietet die Verwendung von Glaspulver mit einer geringeren Korngröße für die Zementpräparation die Möglichkeit, den Einfluss der Glaslöslichkeit, infolge der Mg-Substitution, auf die mechanischen Eigenschaften der Zemente aufzuwiegen.

Zwei weitere Faktoren, die die Zementeigenschaften beeinflussen, ist die Lagerungszeit und das Lagerungsmedium. Während bei den hier untersuchten Al-freien Zementen konstante Druckfestigkeitsergebnisse zwischen einem Tag und einem Monat erhalten wurden, sorgt die Erhöhung des Wassergehaltes, mit dem der GIZ während der Lagerung in Kontakt kommt zu einer Verringerung der Druckfestigkeit. Untersuchungen an Al-haltigen GIZ zeigten bereits, dass vorhandenes Wasser zu einer Verringerung der mechanischen Eigenschaften aufgrund auftretender Ionenfreisetzung oder Wasserabsorption führt.[271–273] Diese Effekte sind deutlich stärker in aluminiumfreien GIC erkennbar und sorgen somit für die deutliche Abnahme der Druckfestigkeit infolge des veränderten Wasserkontaktes.

Anhand der dargelegten Ergebnisse lässt sich erkennen, dass die Substitution des CaO durch MgO im CaO-CaF₂-SiO₂-Glassystem zur Herstellung von Al-freien GIZ verwendet werden kann. Zudem sorgt der Austausch des Ca durch Mg für eine Steigerung der mechanischen Eigenschaften der erhaltenen Zemente. Für die Anpassung und Perfektionierung der Zementzusammensetzung muss jedoch ein guter Kompromiss zwischen der gesteigerten Festigkeit und der sich verringernden Glaslöslichkeit gefunden werden, die sich durch den Austausch des CaO durch MgO ergeben.

Neben der Glaskomponente beeinflusst ebenfalls die gewählte Polymersäure die Zementeigenschaften. Veröffentlichte Studien begrenzten sich jedoch vorwiegend auf die Verwendung linearer Polymersäuren für die Herstellung neuartiger GIZ. Der Effekt der **Polymerarchitektur** auf die Zementeigenschaften wie beispielsweise Aushärteverhalten oder mechanische Festigkeit wurde bisher jedoch stets vernachlässigt. Aufgrund dessen wurde im Zuge dieser Arbeit der Einfluss der gewählten Polymerarchitektur (linear, verzweigt) auf diese Eigenschaften untersucht (Publikation 4.6).

Um zu überprüfen, ob wirklich die Architektur der verwendeten Polymersäure die GIZ-Eigenschaften beeinflusst, wurden Zemente hergestellt bei denen eine verzweigte sowie ein Gemisch aus linearen PAAs verwendet wurde. Hierbei wurden die linearen Polymersäuren so gewählt, dass diese eine vergleichbare Molmassenverteilung wie die verzweigte PAA aufwies.

Untersuchungen der Aushärtereaktion mittels Oszillationsrheometer und zeitabhängiger FTIR-Untersuchungen zeigten, dass im Vergleich die Aushärtereaktion signifikant schneller für den Zement abläuft, der mit verzweigter Polymersäure hergestellt wurde.

Die Charakterisierung des Speichermoduls mit Hilfe von rheologischen Messungen gibt einen Einblick in die Veränderung der elastischen Eigenschaften des Zementes. Zu Beginn der Aushärtereaktion ist das Speichermodul niedrig, gleichbedeutend mit einem Material, welches vorwiegend plastische Anteile besitzt. Im weiteren Verlauf kommt es zur Vernetzung der Zementmatrix, die Viskosität nimmt drastisch zu und der Zement härtet aus. Infolgedessen nimmt auch das Speichermodul zu da dieses den elastischen Anteil des Systems widerspiegelt. Im Vergleich der Zemente zeigte sich ein deutlich schnellerer Anstieg des Speichermoduls für die Zemente hergestellt mit der verzweigten PAA und deutet damit auf eine schnellere Aushärtung dieser GIZ hin.

Neben der schnelleren Zunahme des Speichermoduls beschleunigt sich auch die Umwandlung von COOH- zu COO⁻-Gruppen, die mittels zeitabhängigen FTIR-Messungen charakterisiert wurde. Hierbei lässt sich erkennen, dass im Zement mit verzweigter PAA, die COO⁻-Bande, welche die gebildeten Salzbrücken und damit Vernetzung innerhalb der Zementmatrix widerspiegelt, rascher bildet. Hingegen benötigt die Umwandlung für die GIZ mit dem Polymergemisch der linearen PAAs deutlich mehr Zeit.

Die beschleunigte Zementaushärtung resultiert zum einen aus der besseren Löslichkeit der verzweigten PAA. Aufgrund dessen kommt es zu einer beschleunigten Deprotonierung der Polymersäure und der damit einhergehenden früheren Präsenz der Protonen, die mit dem Glasnetzwerk reagieren.[200, 274–276] Zum anderen sorgt die niedrigere Viskosität, die verzweigte gegenüber linearen Polymeren bei gleicher Molmasse aufweisen, für eine vereinfachte Mischung der Zementkomponenten.

Doch nicht nur der Aushärteprozess verändert sich durch die Verwendung verzweigter Polymersäure. Bei Betrachtung der Druckfestigkeit lässt sich beobachten, dass der Zement mit dem Gemisch aus linearen PAA gegenüber dem GIZ mit verzweigter PAA, eine deutlich größere Druckfestigkeit aufweist. Dies lässt sich auf die Bildung von Entanglements der linearen Polymerket-

ten zurückführen. Dadurch wird die Mobilität der Polymerketten verringert. Deutlich mehr Energie wird benötigt um die Verschlaufungen der Polymerketten zu lösen und resultieren in einer zusätzlichen Steigerung der mechanischen Festigkeit der Zemente.[201, 277–279] Im Gegensatz dazu behindert die sphärische Geometrie der verzweigten Polymere die Ausbildung von Entanglements. Infolgedessen gibt es keinen zusätzlichen Effekt, der die Druckfestigkeit steigert und erklärt somit die drastisch geringere Druckfestigkeit.

Die Untersuchungen der Zementeigenschaften in Abhängigkeit der Polymerarchitektur zeigen deutlich Unterschiede zwischen linearen und verzweigter PAA. Vor allem die Molmasse (M_w) zeigt einen signifikanten Einfluss auf das Aushärteverhalten und die mechanischen Eigenschaften der Zemente. Eine M_w -Steigerung sorgt sowohl für eine Beschleunigung der Aushärtereaktion sowie zu einer Zunahme der Druckfestigkeit.[187, 188, 191] Um diesen Aspekt ebenfalls für verzweigte Polymersäuren zu untersuchen, wurden verzweigte PAAs mit unterschiedlichen Molmassen synthetisiert und ihr Einfluss auf die Zementeigenschaften charakterisiert.

Vergleichbar zu den GIZ hergestellt mit linearer PAA, lässt sich eine beschleunigte Zementaushärtung sowie eine Druckfestigkeitszunahme für die GIZ mit verzweigter PAA infolge der Molmassensteigerung detektieren. Jedoch sind diese Änderungen nicht so drastisch ausgeprägt (Publikation 4.6).

Ein weiterer Aspekt der bei Polymeren stets betrachtet werden sollte, ist die Dispersität. Diese spiegelt die Breite der Molmassenverteilung und damit die vorhandenen Polymerkettenlängen wider. Eine hohe Dispersität steht hierbei für eine sehr breite Verteilung, in der sowohl zahlreiche kurze als auch lange Polymerketten vorhanden sind. Um neben dem Einfluss von M_w auch die mögliche Auswirkung der Dispersität zu untersuchen, wurden GIZ hergestellt, bei denen entweder eine lineare und eine verzweigte PAA mit vergleichbarer Dispersität bzw. vergleichbarer Molmasse gemischt wurden.

Die Charakterisierung der Aushärtereaktion zeigten für die Zemente, hergestellt aus der Polymermischung mit vergleichbaren Dispersität, keinen Unterschied gegenüber den bereits erhaltenen Trends der GIZ, die nur rein lineare bzw. verzweigte PAA enthielten.

Dieses Ergebnis ist zunächst überraschend, da die Molmasse für die lineare PAA deutlich größer war und somit eine schnellere Aushärtung zu erwarten wäre. Anscheinend übernimmt in diesem Fall die Dispersität eine dominierende Rolle und scheint sogar den Effekt des Molmassenunterschiedes zu kompensieren.

Im Gegensatz dazu zeigen die GIZ hergestellt mit der Polymermischungen mit unterschiedlicher Dispersität, aber vergleichbaren Molmasse, dass eine größere Dispersität in einem verlangsamten Aushärteverhalten resultiert. Hierbei weisen die rheologischen Untersuchungen einen schwächeren Anstieg des Speichermoduls auf. Zudem benötigt die Umwandlung der COOH - zu COO^- -Gruppe mehr Zeit und deutet somit auf ein verlangsamtes Aushärteverhalten der Zemente.

Diese erklären sich durch die sehr breite Molmassenverteilung. Der sehr große Anteil an kürzeren Polymerketten resultiert in einer geringeren Viskositätszunahme während der Aushärtereaktion der in einem geringeren Anstieg des Speichermodul zu Beginn resultiert.

Interessanterweise ähneln die Speichermodulverläufe der Zemente, die mit der Mischungen aus linearer und verzweigter PAA hergestellt wurde, eher dem Verlauf des Zementes, der ausschließlich mit linearer PAA hergestellt wurde. Bei der Betrachtung der FTIR-Ergebnisse, zeigt die breitere Molmassenverteilung einen ausgeprägten Effekt auf Vernetzung der Zementmatrix.

Die Zugabe verzweigter Polymersäure verlangsamt die COOH zu COO^- -Umwandlung. Möglicherweise lässt sich dies auf vorhandene COOH -Gruppen zurückführen, die aufgrund der sphärischen Geometrie der verzweigten Polymere schwerer zugänglich sind. Dadurch verlangsamt sich sowohl die Freisetzung als auch die Migration der Protonen zum Glas.

Der Einsatz von verzweigter PAA zur Herstellung der GIZ zeigte sich eine drastische Abnahme der Druckfestigkeit. Diese lässt sich ebenfalls für die Zemente erkennen, die mit den Polymermischungen aus linearer und verzweigter PAA erkennen. Hierbei ist der Einfluss der Dispersität auf die Zementeigenschaft vernachlässigbar. Zwar sorgen die vorhandenen kürzeren Ketten Polymerketten dafür, dass die allgemeine Vernetzung der Polymermatrix reduziert, jedoch scheint das Fehlen von Entanglements der bestimmende Faktor zu sein. Überraschend ist jedoch, dass bereits ein geringer Anteil an verzweigter PAA (10%) in der Mischung ausreicht, damit sich die Druckfestigkeit drastisch reduziert.

Anhand der diskutierten Ergebnisse lässt sich erkennen, dass es prinzipiell möglich ist, verzweigte PAA zur Herstellung neuer GIZ zu nutzen. Jedoch müssen hier stets mehrere Aspekte in Betracht gezogen und optimiert werden. Die Verzweigung sorgt für eine deutlich bessere Löslichkeit der Polymersäure und sorgt für eine beschleunigten Aushärtereaktion gegenüber einer linearen Polymersäure bei gleicher Molmasse und Dispersität. Vor allem in Hinblick auf die Applikation der Zemente ist dies von besonderer Bedeutung, da die

Länge der Verarbeitungszeit je nach Anwendungsgebiet optimal eingestellt werden muss. Der Zement darf auf keinen Fall zu schnell aushärten, sonst ist die Positionierung der Zementpaste an der gewünschten Applikationsstelle nicht möglich. Jedoch darf die Dauer auch nicht zu groß sein, sonst dauert der Eingriff und die damit verbundene Operationszeit ist zu lang. Um das Aushärteverhalten der Zemente anzupassen, bietet die Wahl eines Polymergemisches aus linearer und verzweigter PAA, bei der die Dispersität unterschiedlich ist, vielversprechende Ergebnisse.

Der drastische Einfluss der Polymerarchitektur auf die mechanischen Eigenschaften sollte ebenfalls bedacht werden. Kommerziell werden GIZ vorwiegend als Zahnrestaurationsmaterial eingesetzt. Die in dieser Arbeit betrachteten Zemente mit verzweigter PAA zeigen für diese Anwendung jedoch viel zu niedrigere Druckfestigkeiten. Für eine potentielle Verwendung als Knochenrestaurationsmaterial muss jedoch auf Al-freie Gläser zurückgegriffen werden. Hierfür muss jedoch zunächst geprüft werden, ob diese mit verzweigter PAA stabile GIZ ausbilden und ob die erhaltenen Zementeigenschaften für eine potentielle Anwendung ausreichen. Geeignete Glaszusammensetzung müssen dafür gewählt und die erhaltenen Ergebnisse ausgewertet werden. Dies ist jedoch Arbeit für zukünftige Untersuchungen und soll an dieser Stelle als Ausblick für diese Arbeit genügen.

4.1 Low Mg or Zn substitution for improved thermal properties of Bioglass 45S5

R. Wetzel, O. Bartzok, L. Hupa, D.S. Brauer

Materials Letters, 256 (2019) 126599

DOI <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2019.126599>

Substituting small amounts (2.5–15%) of higher field strength ions magnesium or zinc for calcium in Bioglass 45S5 causes a decrease in glass transition and an increase in crystallisation temperature, resulting in improved glass formation and processing even for low Mg or Zn concentrations. Substituted glasses may thus offer the benefit of improved sintering while providing therapeutic zinc or magnesium release at non-toxic levels.



Low Mg or Zn substitution for improved thermal properties of Bioglass 45S5

R. Wetzel^a, O. Bartzok^a, L. Hupa^b, D.S. Brauer^{a,*}

^a Otto-Schott-Institut für Materialforschung, Friedrich-Schiller-Universität, Fraunhoferstr. 6, 07743 Jena, Germany

^b Johan Gadolin Process Chemistry Centre, Åbo Akademi University, Piispankatu 8, FI-20500 Turku, Finland



ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 July 2019

Received in revised form 30 July 2019

Accepted 29 August 2019

Available online 30 August 2019

Keywords:

Amorphous materials

Biomaterials

Thermal properties

Bioactive glass

ABSTRACT

Substituting small amounts (2.5–15%) of higher field strength ions magnesium or zinc for calcium in Bioglass 45S5 causes a decrease in glass transition and an increase in crystallisation temperature, resulting in improved glass formation and processing even for low Mg or Zn concentrations. Substituted glasses may thus offer the benefit of improved sintering while providing therapeutic zinc or magnesium release at non-toxic levels.

© 2019 Published by Elsevier B.V.

1. Introduction

The release of controlled amounts of magnesium or zinc from implant materials is of great interest owing to their beneficial properties in the body. They are co-factors in various enzymes [1,2], play a key role in bone mineralisation and formation [3–5] and are necessary to prevent osteoporosis [6]. For these reasons, Mg [7,8] and Zn [7,9,10] have been incorporated into bioactive glasses, typically in rather high substitutions, resulting in inhibition of *in vitro* apatite precipitation [7] or cytotoxicity [11,12].

Bioglass 45S5 is well-known for its outstanding bioactive properties [13]; however, its high-temperature processing is limited owing to a pronounced crystallisation tendency [14–18]. Owing to their higher field strength (caused by smaller ionic radii [19]) compared to Ca²⁺ both Mg²⁺ and Zn²⁺ potentially improve bioactive glass processing, e.g. sintering. The objective of this paper is therefore to investigate the effect of low Mg or Zn for Ca substitution on the thermal properties of Bioglass.

2. Materials & methods

Two glass series based on Bioglass, where up to 15% CaO was replaced by MgO or ZnO (Table 1), were prepared by a melt-quench route as described earlier [7]. Differential scanning calorimetry (DSC) and dilatometry were performed to determine

glass transition (T_g), softening (T_d) and crystallisation onset (T_c) temperatures [20]. Thermal expansion coefficient (TEC; 100–300 °C) was obtained from dilatometry curves. Appen's model was used to estimate TEC from glass composition [21–23]. Glass forming ability was characterised by calculating processing window [24] and glass stability parameters after Hrubý (K_H) [25], Weinberg (K_W) [26] and Lu & Liu (K_{LL}) [27].

3. Results & discussion

Both series showed a T_g and T_d decrease with Mg/Zn substitution (Fig. 1), which was more pronounced in dilatometry than in DSC results. This trend was observed before (e.g. for Mg [8]), but based on cation field strength [19] the opposite would have been expected: as Mg²⁺ and Zn²⁺ have a higher field strength than Ca²⁺, stronger ionic bridges between non-bridging oxygens should result in a T_g (or T_d) increase. However, studies on mixed Mg/Ca silicate glasses showed that a random Ca/Mg distribution contributes positively to configurational entropy [28,29], resulting in viscosity going through a minimum for temperatures near T_g , and linear changes occurring at higher temperatures only. The trend observed here may thus indicate a similar minimum trend (with the minimum occurring at higher substitutions), indicating random mixing of Mg or Zn and Ca.

Replacing Ca²⁺ by higher field strength ions Mg²⁺ or Zn²⁺ caused the expected increase in T_c [30–32]. These changes in field strength should also decrease the TEC of both series [33]. Experimental data showed pronounced TEC variation (Fig. 3); however, an overall

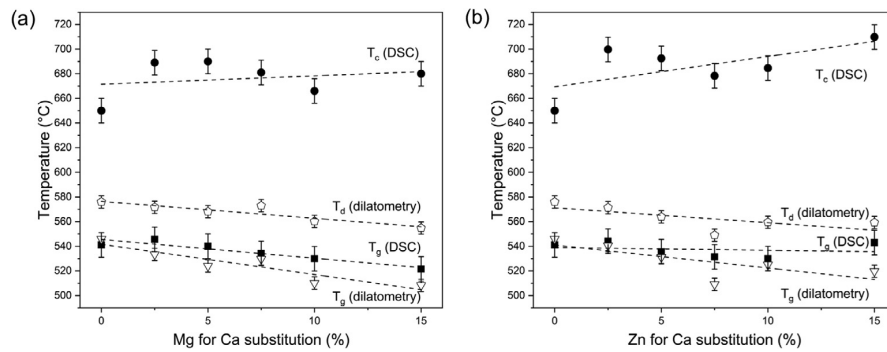
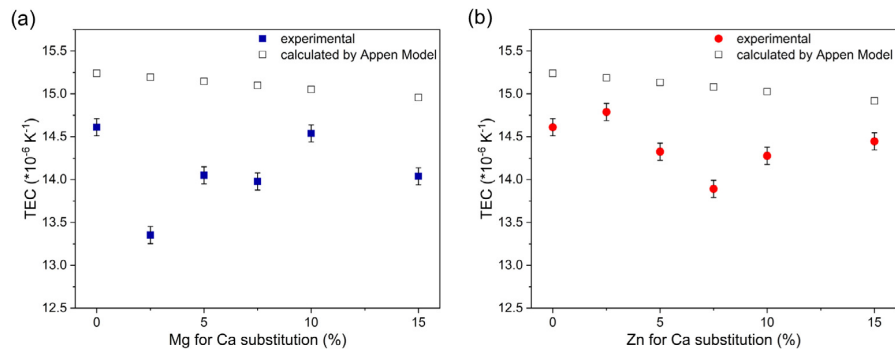
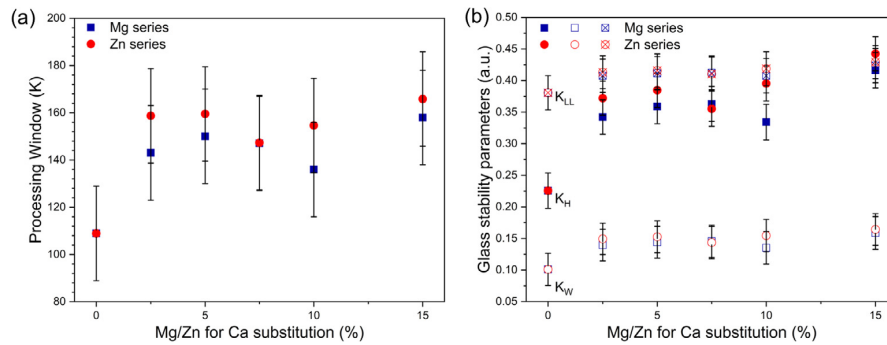
* Corresponding author.

E-mail address: delia.brauer@uni-jena.de (D.S. Brauer).

Table 1

Nominal glass composition of the 45S5 based glasses (mol%).

Glass	SiO ₂	P ₂ O ₅	Na ₂ O	CaO	MgO	ZnO
Mg15	46.13	2.60	24.35	22.87	4.04	–
Mg10	46.13	2.60	24.35	24.22	2.69	–
Mg7.5	46.13	2.60	24.35	24.89	2.02	–
Mg5	46.13	2.60	24.35	25.56	1.35	–
Mg2.5	46.13	2.60	24.35	26.24	0.67	–
45S5	46.13	2.60	24.35	26.91	–	–
Zn2.5	46.13	2.60	24.35	26.24	–	0.67
Zn5	46.13	2.60	24.35	25.56	–	1.35
Zn7.5	46.13	2.60	24.35	24.89	–	2.02
Zn10	46.13	2.60	24.35	24.22	–	2.69
Zn15	46.13	2.60	24.35	22.87	–	4.04

**Fig. 1.** Characteristic temperatures (T_g , T_d , T_c) determined by DSC or dilatometry for (a) Mg and (b) Zn-substituted glasses vs. (a) Mg and (b) Zn for Ca substitution. (Lines are visual guides.)**Fig. 2.** Experimental and calculated values for thermal expansion coefficient by dilatometry and Appen model for Mg- and Zn-containing glasses.**Fig. 3.** Processing window and glass stability parameters (K_H , K_W , K_{LL}) for Mg- and Zn-substituted glasses.

decrease was discernible. A decrease in TEC was also observed when calculating TEC values based on Appen's model (Fig. 2), although here the decrease was linear. It is caused by lower Appen factors of MgO (6) or ZnO (5) compared to CaO (13) [22,23,34].

Owing to T_g decrease and T_c increase, the processing window (Fig. 3a), i.e. the temperature range between T_g and crystallisation onset, widened with substitution, suggesting improved high-temperature processing. While the processing window is a rather crude indicator, calculated glass stability parameters (Fig. 3b) show the same trend [35]. This suggests that crystallisation tendency decreased for both series [25,35–37], which is explained by either an increased entropy [38] or the prevention of crystallization by Mg [39]. Zn was suggested to prevent crystallisation by lowering ion mobility owing to a more compact network [40] and increased viscosity [41–43]. It is interesting that small substitutions (2.5%) already resulted in improved processing and glass stability, while additional substitution (up to 15%) did not show any further effects.

4. Conclusion

Both Mg^{2+} and Zn^{2+} improved Bioglass processing already at low substitution (2.5%) by increasing T_c and decreasing T_g . Higher substitution (up to 15%) did not offer any further improvement. Low MgO or ZnO content Bioglass may thus offer the combined benefits of improved high temperature processing and the release of ions in a therapeutic range, which will be investigated in future studies.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgements

DSB and RW gratefully acknowledge funding by the German Research Foundation (DFG; grant BR4608/3-1). The authors acknowledge funding by the German Academic Exchange Service (DAAD) and the Academy of Finland for a bilateral exchange project and thank Peter Backman (Johan Gadolin Process Chemistry Centre, Åbo Akademi University, Turku, Finland) for DSC measurements.

References

- [1] Underwood E. Trace, Elements in Human and Animal Nutrition, Academic Press Inc., 1971.
- [2] W.J. Fawcett, E.J. Haxby, D.A. Male, Magnesium: physiology and pharmacology, *Br. J. Anaesth.* 83 (1999) 302–320.
- [3] H.S. Hsieh, J.M. Navia, Zinc deficiency and bone formation in guinea-pig alveolar implants, *J. Nutr.* 110 (1980) 1581–1588.
- [4] G. Oner, B. Bhaumick, R.M. Bala, Effect of zinc deficiency on serum somatomedin levels and skeletal growth in young rats, *Endocrinology* 114 (1984) 1860–1863.
- [5] J.C. Elliot, Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates, first ed., Elsevier, Amsterdam, New York, London, Tokyo, 1994.
- [6] J. Aaseth, G. Boivin, O. Andersen, Osteoporosis and trace elements – an overview, *J. Trace Elem. Med. Biol.* 26 (2012) 149–152.
- [7] M. Blochberger, L. Hupa, D.S. Brauer, Influence of zinc and magnesium substitution on ion release from 45S5 at physiological and acidic pH, *Biomedical Glasses 1* (2015).
- [8] S.J. Watts, R.G. Hill, M.D. O'Donnell, R.V. Law, Influence of magnesia on the structure and properties of bioactive glasses, *J. Non-Cryst. Solids* 356 (2010) 517–524.
- [9] V. Aina, G. Malavasi, A.F. Pla, L. Munaron, C. Morterra, Zinc-containing bioactive glasses: surface reactivity and behaviour towards endothelial cells, *Acta Biomater.* 5 (2009) 1211–1222.
- [10] V. Aina, F. Bonino, C. Morterra, M. Miola, C.L. Bianchi, G. Malavasi, et al., Influence of the chemical composition on nature and activity of the surface layer of Zn-substituted sol-gel (bioactive) glasses, *J. Phys. Chem. C* 115 (2011) 2196–2210.
- [11] V. Aina, A. Perardi, L. Bergandi, G. Malavasi, L. Menabue, C. Morterra, et al., Cytotoxicity of zinc-containing bioactive glasses in contact with human osteoblasts, *Chem. Biol. Interact.* 167 (2007) 207–218.
- [12] D.S. Brauer, E. Gentleman, D.F. Farrar, M.M. Stevens, R.G. Hill, Benefits and drawbacks of zinc in glass ionomer bone cements, *Biomed. Mater.* 6 (2011).
- [13] L.L. Hench, H.A. Paschall, Direct chemical bond of bioactive glass-ceramic materials to bone and muscle, *J. Biomed. Mater. Res.* 7 (1973) 25–42.
- [14] A.R. Boccaccini, W. Stumpfe, D.M.R. Taplin, C.B. Ponton, Densification and crystallization of glass powder compacts during constant heating rate sintering, *Mater. Sci. Eng. A-Struct. Mater. Prop. Microstruct. Process.* 219 (1996) 26–31.
- [15] O. Bretcanu, X. Chatzistavrou, K. Paraskevopoulos, R. Conradt, I. Thompson, A. R. Boccaccini, Sintering and crystallisation of 45S5 Bioglass (R) powder, *J. Eur. Ceram. Soc.* 29 (2009) 3299–3306.
- [16] D. Bellucci, V. Cannillo, A. Sola, A new highly bioactive composite for scaffold applications: a feasibility study, *Materials* 4 (2011) 339–354.
- [17] C. Blaeß, R. Müller, G. Poolagasundarampillai, D.S. Brauer, Sintering and concomitant crystallisation of bioactive glasses, *Int. J. Appl. Glass Sci.* (2019).
- [18] O. Guillon, S.Y. Cao, J.Y. Chang, L. Wondraczek, A.R. Boccaccini, Effect of uniaxial load on the sintering behaviour of 45S5 Bioglass (R) powder compacts, *J. Eur. Ceram. Soc.* 31 (2011) 999–1007.
- [19] R.D. Shannon, Revised effective ionic-radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides, *Acta Crystallogr. Section A* 32 (1976) 751–767.
- [20] D.S. Brauer, R. Brückner, M. Tylkowski, L. Hupa, Sodium-free mixed alkali bioactive glasses, *Biomed. Glasses* 2 (2016) 99–110.
- [21] A.A. Appen, Versuch zur Klassifizierung von Komponenten nach ihrem Einfluss auf die Oberflächenspannung von Silikatschmelzen, *Silikattechnik*. 1977:5.
- [22] H. Scholz, Glas- Natur, Struktur und Eigenschaften, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo, 1988.
- [23] P.O. McLaughlin, D.T. Moore, Models for the thermal-expansion coefficient and temperature-coefficient of the refractive-index in gradient-index glass, *Appl. Opt.* 24 (1985) 4342–4348.
- [24] M. Tylkowski, D.S. Brauer, Mixed alkali effects in Bioglass (R) 45S5, *J. Non-Cryst. Solids* 376 (2013) 175–181.
- [25] A. Hruby, Evaluation of glass-forming tendency by means of DTA, *Czech. J. Phys. Section B* 22 (B) (1972) 1187.
- [26] M.C. Weinberg, An assessment of glass stability-criteria, *Phys. Chem. Glasses* 35 (1994) 119–123.
- [27] Z.P. Lu, C.T. Liu, Glass formation criterion for various glass-forming systems, *Phys. Rev. Lett.* 91 (2003) 1–4.
- [28] D.R. Neuville, P. Richet, Viscosity and mixing in molten (Ca, Mg) pyroxenes and garnets, *Geochim. Cosmochim. Acta* 55 (1991) 1011–1019.
- [29] J.R. Allwardt, J.F. Stebbins, Ca-Mg and K-Mg mixing around non-bridging O atoms in silicate glasses: an investigation using O-17 MAS and 3QMAS NMR, *Am. Mineral.* 89 (2004) 777–784.
- [30] J. Massera, L. Hupa, M. Hupa, Influence of the partial substitution of CaO with MgO on the thermal properties and in vitro reactivity of the bioactive glass S53P4, *J. Non-Cryst. Solids* 358 (2012) 2701–2707.
- [31] M.T. Souza, M.C. Crovace, C. Schröder, H. Eckert, O. Peitl, E.D. Zanotto, Effect of magnesium ion incorporation on the thermal stability, dissolution behavior and bioactivity in Bioglass-derived glasses, *J. Non-Cryst. Solids* 382 (2013) 57–65.
- [32] S.Q. Zhang, A. Stamboulis, Effect of zinc substitution for calcium on the crystallisation of calcium fluoro-alumino-silicate glasses, *J. Non-Cryst. Solids* 432 (2016) 300–306.
- [33] J.E. Shelby, Introduction to Glass Science and Technology, second ed., The Royal Society of Chemistry, 2005.
- [34] A.A. Appen, Khimiya Stekla (Glass Chemistry, in Russian), second ed., Khimiya Publishing House, Leningrad, 1974.
- [35] M.L.F. Nascimento, L.A. Souza, E.B. Ferreira, E.D. Zanotto, Can glass stability parameters infer glass forming ability?, *J. Non-Cryst. Solids* 351 (2005) 3296–3308.
- [36] A.F. Kozmidis-Petrovic, Theoretical analysis of relative changes of the Hruby, Weinberg, and Lu-Liu glass stability parameters with application on some oxide and chalcogenide glasses, *Thermochemica Acta* 499 (2010) 54–60.
- [37] M. Diba, F. Tapia, A.R. Boccaccini, L.A. Strobel, Magnesium-containing bioactive glasses for biomedical applications, *Int. J. Appl. Glass Sci.* 3 (2012) 221–253.
- [38] D. Bellucci, A. Sola, R. Salvatori, A. Anesi, L. Chiarini, V. Cannillo, Role of magnesium oxide and strontium oxide as modifiers in silicate-based bioactive glasses: Effects on thermal behaviour, mechanical properties and in-vitro bioactivity, *Mater. Sci. Eng. C-Mater. Biol. Appl.* 72 (2017) 566–575.
- [39] E. Verne, O. Bretcanu, C. Balagna, C.L. Bianchi, M. Cannas, S. Gatti, et al., Early stage reactivity and in vitro behavior of silica-based bioactive glasses and glass-ceramics, *J. Mater. Sci.-Mater. Med.* 20 (2009) 75–87.
- [40] W. Vogel, Structure and crystallization behavior of glasses, *Angew. Chem.-Int. Edit.* 4 (1965) 112–121.

- [41] Q.Z.Z. Chen, I.D. Thompson, A.R. Boccaccini, 45S5 Bioglass®-derived glass-ceramic scaffolds for bone tissue engineering, *Biomaterials* 27 (2006) 2414–2425.
- [42] M. Erol, S. Kucukbayrak, A. Ersoy-Mericboyu, The influence of the binder on the properties of sintered glass-ceramics produced from industrial wastes, *Ceram. Int.* 35 (2009) 2609–2617.
- [43] P. Balasubramanian, L.A. Strobel, U. Kneser, A.R. Boccaccini, Zinc-containing bioactive glasses for bone regeneration, dental and orthopedic applications, *Biomed. Glasses* 1 (2015) 51–69.

4.2 Mg or Zn for Ca substitution improves the sintering of Bioglass 45S5

R. Wetzels, M. Blochberger, F. Scheffler, L. Hupa, D.S. Brauer

Scientific Reports, 10 (2020) 15964

DOI <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72091-7>

Bioglass 45S5 is well-known for its bioactivity, but it also possesses poor sintering behaviour, owing to viscous flow being inhibited by crystallisation of sodium calcium silicate phases. Mg or Zn were partially (0, 25, 50, 75%) or fully (100%) substituted for Ca on a molar base, and thermal properties (differential scanning calorimetry, dilatometry) and sintering (heating microscopy) were investigated. Here we show that sintering can be improved significantly by partial or complete substitution of Mg or Zn for Ca, owing to a pronounced decrease in crystallisation tendency. Glass transition temperature and dilatometric softening point went through minima for mixed compositions, with random mixing of Mg/Ca or Zn/Ca ions in the glass structure and the resulting effect on configurational entropy being a likely explanation. As the onset of crystallisation did not vary much with substitution, substituted glasses possessed a wider temperature range for sintering, resulting in up to 57% and 27% sample height reduction for Mg and Zn substituted glasses, respectively, compared to only 3% height reduction for Bioglass 45S5. Taken together, these results suggest that using a combination of modifiers, particularly alkaline earths or zinc, may be a promising approach for improving the sintering of Bioglass 45S5.



OPEN

Mg or Zn for Ca substitution improves the sintering of bioglass 45S5

R. Wetzel¹, M. Blochberger¹, F. Scheffler¹, L. Hupa² & Delia S. Brauer^{1✉}

Bioglass 45S5 is well-known for its bioactivity, but it possesses poor sintering behaviour owing to viscous flow being inhibited by the crystallisation of sodium calcium silicate phases. Mg or Zn were partially (0, 25, 50, 75%) or fully (100%) substituted for Ca on a molar base, and thermal properties (differential scanning calorimetry, dilatometry) and sintering (heating microscopy, SEM and X-ray diffraction) were investigated. Here we show that sintering can be improved significantly by partial or complete substitution of Mg or Zn for Ca, owing to a pronounced decrease in crystallisation tendency. Glass transition temperature and dilatometric softening point went through minima for mixed compositions, with random mixing of Mg/Ca or Zn/Ca ions in the glass structure and the resulting effect on configurational entropy being a likely explanation. As the onset of crystallisation did not vary much with substitution, substituted glasses possessed a wider temperature range for sintering, resulting in up to 57% and 27% sample height reduction for Mg and Zn substituted glasses, respectively, compared to only 3% height reduction for Bioglass 45S5. Taken together, these results suggest that using a combination of modifiers, particularly alkaline earths or zinc, may be a promising approach for improving the sintering of Bioglass 45S5.

Bioglass 45S5 degrades in contact with physiological solutions, releases ions and forms a biomimetic apatite surface layer¹. These properties are key to the clinical success of Bioglass, as after implantation into a bone defect they allow for bone bonding² as well as for complete degradation of the glass, to be ultimately replaced by the patient's own natural bone³. These degradation and bone bonding properties of 45S5 are typical characteristics of a bioactive material². The pronounced bioactivity of Bioglass 45S5 has its origin in its atomic set-up^{4,5}: compared to more common silicate glasses, such as window glass, Bioglass contains larger amounts of modifier oxides, resulting in relatively large numbers of non-bridging oxygen atoms, which disrupt the silicate network and lower its polymerisation⁶.

This highly disrupted glass network also leads to a pronounced tendency to crystallise and thus limits high temperature processing such as fibre drawing⁷ or sintering⁸. For bioactive glass applications, particularly in bone regeneration, sintered complex, three-dimensional porous scaffolds would be of great interest as porous implant materials, simulating the structure of trabecular bone and guiding in-growing cells, or as templates in tissue engineering³. Crystallisation of Bioglass occurs close to glass transition and therefore impedes sintering by preventing viscous flow⁹. As a result, scaffolds based on Bioglass typically are at least partially crystalline and often suffer from poor mechanical properties¹⁰.

To improve sintering, incorporation of magnesium ions has been studied, typically replacing calcium ions^{11,12}. The beneficial effect of magnesium incorporation on glass processing is typically explained by their higher field strength compared to calcium ions¹³. As zinc ions have a field strength similar to that of magnesium ions, a similarly beneficial effect can be expected. Their beneficial biological action in the human body makes Mg and Zn ions of additional interest as components in bioactive glasses. Both ions are co-factors in various enzymes^{14,15} and known for their key roles in bone formation and mineralisation^{16–18}.

The aim of this study was therefore to investigate the effect of systematic Mg or Zn for Ca substitution on the thermal properties of Bioglass 45S5. Special emphasis was put on characterising glass processing, particularly crystallisation tendency and sintering, using a combination of thermal analysis, heating microscopy, X-ray diffraction and electron microscopy.

¹Otto Schott Institute of Materials Research, Friedrich Schiller University, Fraunhoferstr. 6, 07743 Jena, Germany. ²Johan Gadolin Process Chemistry Centre, Åbo Akademi University, Piispankatu 8, 20500 Turku, Finland. ✉email: delia.brauer@uni-jena.de

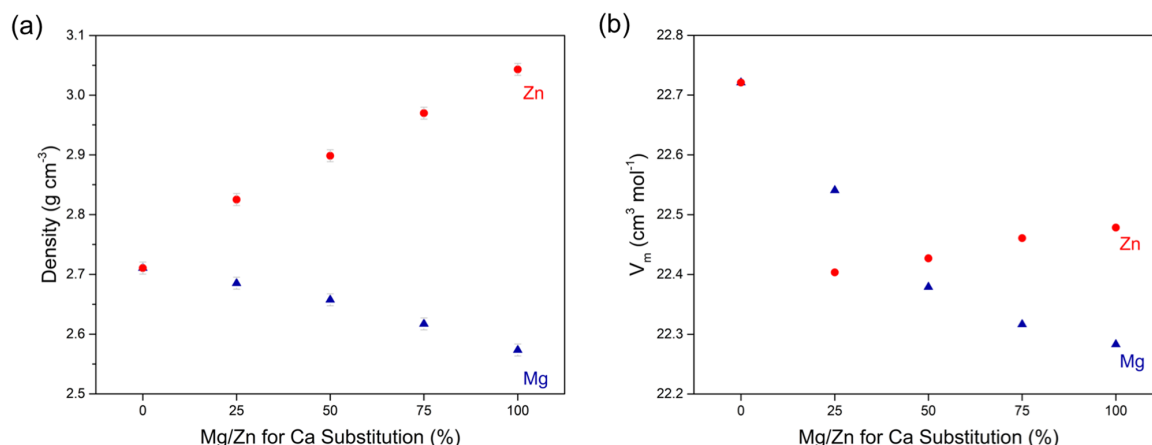


Figure 1. (a) Density and (b) molar volume (V_m) of Mg/Zn substituted Bioglass 45S5.

Results and discussion

Glasses were obtained in an X-ray amorphous state as shown previously¹⁹. Glass density decreased with Mg for Ca substitution (Fig. 1a) owing to the lower atomic weight of magnesium compared to calcium, while Zn substitution caused a density increase owing to its higher atomic weight. Molar volume (V_m ; Fig. 1b) showed a continuous decrease with Mg substitution (Fig. 1b), owing to the smaller ionic radius²⁰ of Mg^{2+} (57 pm) compared to Ca^{2+} (100 pm). This trend suggests the glass network to become continuously more compact, as shown previously for Mg for Ca substitution or other substitutions of smaller modifier ions^{21–24}. Although Zn^{2+} has an ionic radius (60 pm) similar to that of Mg^{2+} , Zn substitution resulted in a different trend: a huge drop in V_m was observed for 25% Zn for Ca substitution (Fig. 1b), while increasing substitution seemed to cause a slight V_m increase. This suggests that zinc affects the glass network differently compared to magnesium. Molecular dynamics simulations by Lusvardi et al.²⁵ suggested that Zn entered the silicate network as ZnO_4 tetrahedra with longer cation–oxygen distances than for SiO_4 tetrahedra. This was caused by sodium ions clustering around the ZnO_4 tetrahedra for charge-compensation and may be an explanation for the small network expansion observed here for substitutions above 25% as well as for the observed effect of Zn for Ca substitution on ion release from Bioglass 45S5, published earlier¹⁹. Although a similar effect has been suggested for magnesium substitution²¹, it is not supported by the data presented here, by ion release data from Mg substituted Bioglass¹⁹ nor by molecular dynamics (MD) simulations published in the literature²⁶.

T_g values obtained from DSC or dilatometry (Fig. 2a,b) differed by up to 20 K, but results were comparable for Mg and Zn substituted glasses. T_g and T_d showed comparable trends for both series, decreasing initially upon substitution, as recently shown for low substitutions²⁷, and reaching a minimum for substitutions of about 50 to 75% before increasing again for the fully substituted compositions. Based on ionic radius differences between Ca^{2+} and Mg^{2+} or Zn^{2+} , a continuous increase in T_g or T_d would have been expected with Mg or Zn substitution, owing to their larger field strength¹³. Such minimum trends in properties involving ion transport, e.g. ionic conductivity, thermal properties or ion release, are typical for glasses containing two types of alkali metal oxide, displaying the well-known mixed alkali effect^{22,28,29}, and Kjeldsen et al. described a mixed alkaline earth effect in calcium/magnesium-containing aluminosilicate glasses³⁰. Such non-linear changes in thermal properties have also been observed previously for mixed Ca/Mg silicate and aluminosilicate glasses³¹, where viscosity near T_g showed minimum trends. This was explained by random mixing of calcium and magnesium ions in the glass as suggested by calculations of the configurational entropy, which also underwent non-linear trends with increasing substitution. The random mixing of Mg^{2+} and Ca^{2+} was later confirmed by solid-state NMR experiments³². The similar trends in T_g and T_d for Mg and Zn substituted glasses not only suggest random mixing of Mg^{2+} and Ca^{2+} in the present glass system, but also a similar behaviour of the two ions, i.e. random mixing, for Zn^{2+} and Ca^{2+} . It is interesting to note that T_g and T_d of the fully Mg or Zn substituted glasses are lower than values observed for Bioglass 45S5, despite the higher field strength of Mg^{2+} and Zn^{2+} . This may be related to the presence of an additional modifier cation, Na^+ , in the glass system and the resulting ion mixing or preferential bonding. Indeed, a trend of a magnesium and sodium-containing glass having a lower T_g than the corresponding calcium composition has been observed previously³³. By contrast, corresponding compositions containing a different alkali modifier (lithium, potassium or caesium) showed the expected behaviour, i.e. the calcium composition having a lower T_g than the corresponding magnesium composition³³.

Thermal expansion coefficients decreased with increasing Mg or Zn for Ca substitution (Fig. 2c,d). This is likely to be caused by the smaller ionic radii, i.e. their higher field strength, of Mg^{2+} and Zn^{2+} compared to Ca^{2+} . Calculated Appen TEC values confirmed this trend, as it uses significantly lower factors for MgO (5) and ZnO (6) compared to CaO (13)³⁴. While TEC values based on the Appen model were comparable, experimental thermal expansion showed some scattering and decreased much more for Zn glasses than Mg glasses. In addition, experimental TEC results were lower than those calculated based on Appen factors. The Appen model uses empirical factors for different oxides obtained from various soda-lime silicate glasses. The glasses in the present

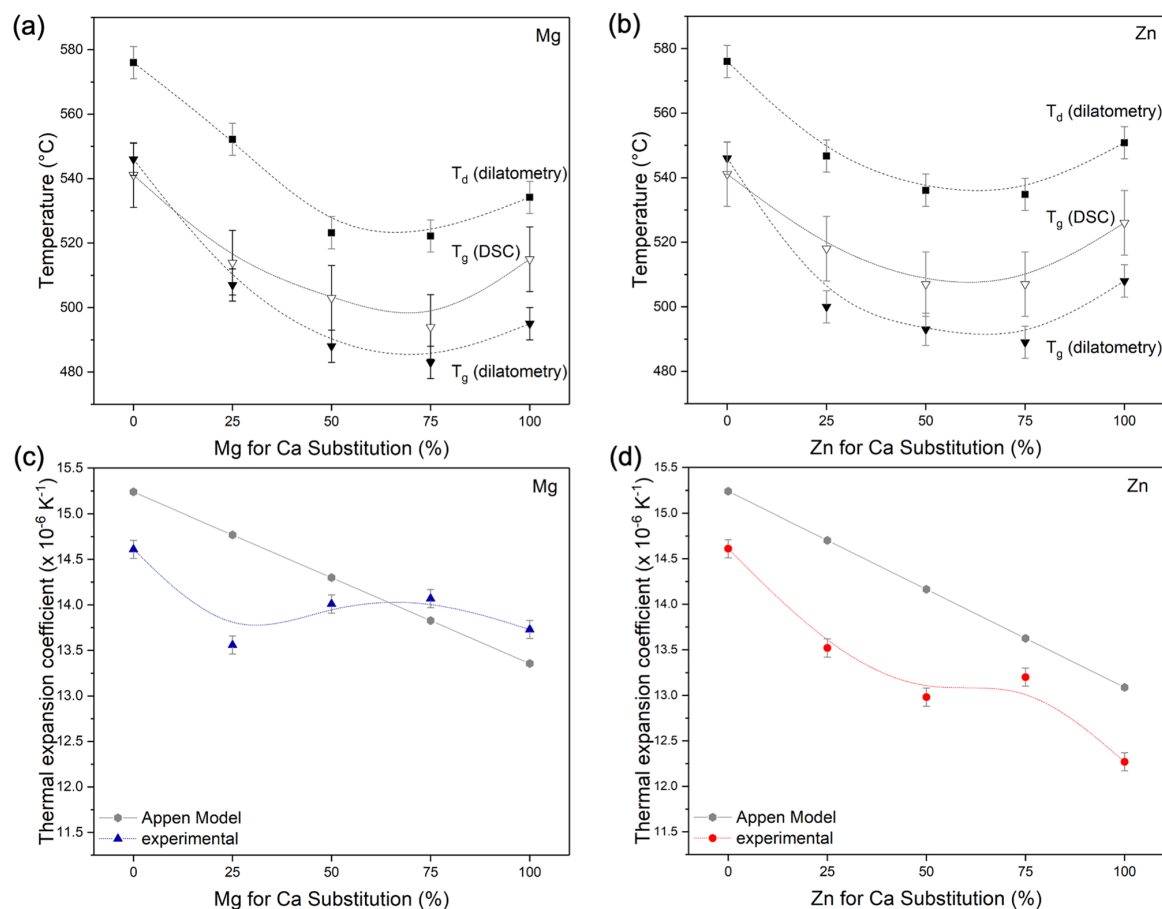


Figure 2. (a, b) Glass transition temperature (T_g) obtained from DSC and dilatometry as well as dilatometric softening point (T_d) of the (a) Mg and (b) Zn series. (c, d) Experimental and calculated thermal expansion coefficient (TEC) for the (c) Mg and (d) Zn series. (Lines are visual guides only.)

study are multi-component glasses, containing phosphate in addition to silicate, which could possibly explain the deviation between experimental and calculated TEC values¹¹.

We present DSC traces superimposed on heating microscopy sintering curves of glass 45S5 (Fig. 3) as well as for Mg and Zn glasses (Fig. 4). The DSC trace of 45S5 shows a narrow crystallisation peak from 650 to 780 °C and distinct endothermic effects from just below 1,200 °C. The DSC traces for the Mg and Zn containing glasses exhibit similar trends, except that some of the Zn substituted glasses did not show such clear crystallisation peaks. Generally, the onset of crystallisation varied relatively little with substitution.

DSC data can give information on the high temperature processing properties of glasses. Typical parameters for describing glass processing include the processing window, i.e. the temperature range between T_g and the onset of crystallisation, and various glass stability parameters, which also take the liquidus temperature into account (see e.g. the review paper by Nascimento et al.³⁵). As liquidus temperatures were obtained for glasses with the lowest substitution only, we refrained from calculations of glass stability parameters and evaluated the high temperature processing behaviour by other means, as described below. Where crystallisation exotherms could be identified, the processing window was calculated, and results are presented in Fig. 5a. Bioglass 45S5 is known for its narrow processing range (processing window 118 K)^{8,36}, while Mg substitution resulted in a widening of the processing window. Interestingly, the processing windows of glasses Mg25 and Mg50 did not differ much within the error limits; only Mg75 showed a much wider processing window (233 K). The processing window of the fully Mg substituted glass was similar to unsubstituted Bioglass 45S5 (124 K). Processing windows of Zn substituted glasses matched those of the corresponding Mg glasses, with the exception of glass Zn75. Here, no crystallisation exotherm was detected (Fig. 4f), and therefore no result for the processing window could be obtained. We have recently shown that replacing 2.5% of Ca with either Mg or Zn already resulted in a significantly widened processing window, while higher substitutions (up to 15%) did not cause any pronounced further improvement²⁷. Composition Mg75 aside, the results presented here confirm this trend.

Heating microscopy gives insight into the shrinkage of powder compacts during heating, besides giving information about crystallisation and liquidus temperatures^{37–39}. Bioglass 45S5 showed negligible shrinkage

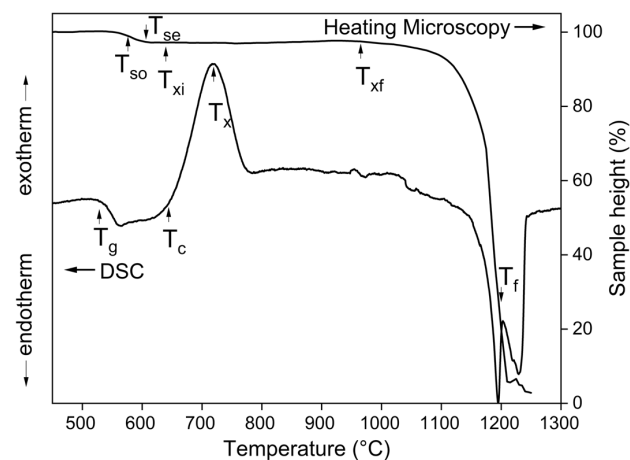


Figure 3. DSC trace (left axis) and heating microscopy curve (right axis) of Bioglass 45S5. T_{so} beginning of sintering, T_{se} end of sintering, T_{xi} to T_{xf} crystallisation domain, T_g transition temperature, T_c crystallisation onset, T_x crystallisation peak, T_l liquidus temperature.

only (reduction in height about 3%). This is known to occur owing to crystallisation impeding viscous flow^{8,9,38}. Interestingly, despite a significantly lower T_g , sintering of Mg substituted glass Mg25 was not much more pronounced (height reduction 6% only). For further Mg for Ca substitution, sintering was improved much more, with 30 and 57% reduction in height for Mg50 and Mg75, respectively. In agreement with the trend observed for the processing window, complete substitution (Mg100) resulted in a lower reduction in sample height (17%) during thermal treatment, i.e. poorer sintering compared to the compositions containing calcium as well (Mg50 and Mg75). Sample height reduction for Zn glasses were relatively close to each other in comparison with the Mg series, with 16 (Zn25), 26 (Zn50), 20 (Zn75) and 27% (Zn100), respectively. Taken together, results show an improved high temperature processing of glass powder for both glass series, even for the fully substituted glasses, compared to 45S5.

Increasing substitution did not affect the beginning of sintering (T_{si}), but heating microscopy curves showed a shift to lower liquidus temperatures with substitution. While 45S5 showed an onset of liquidus at about 1,110 °C, it decreased with increasing Mg substitution to 790 °C and with Zn substitution to 770 °C.

The starting temperature (T_{xi}) of the crystallisation domain in heating microscopy did not show any significant effect with substitution, in agreement with relatively constant crystallisation onset temperature (T_c) in DSC. By contrast, the end of the crystallisation domain (T_{xf}) shifted to lower temperatures with increasing Mg or Zn substitution. As a result, the size of the crystallisation domain (Fig. 5b) of the glasses decreased almost linearly with increasing substitution, illustrating the increased resistance of the glasses against crystallisation. Comparing the two glass series, the crystallisation domains of the Zn glasses were smaller than those of the corresponding Mg glasses, with glass Zn100 revealing the smallest crystallisation domain. This suggests that Zn for Ca substitution affects the crystallisation behaviour of Bioglass 45S5 much more than Mg for Ca substitution. Interestingly, no such trend can be detected in the change of the processing window (Fig. 5a), where both series behaved in a very similar way. In general, the decreasing crystallisation tendency for both glass series can be attributed to various aspects. On the one hand, an increase in entropy owing to cation mixing promotes disorder in the glass structure and thus impedes crystallisation⁴⁰. On the other hand, the substitution of Mg or Zn for Ca resulted in stronger chemical bonds owing to the higher field of those two cations. This also reduces the crystallisation tendency^{40,41}.

Results for particle size analysis for the glass powder used for the sintering and crystallisation studies are shown in Table 1. With the exception of glass Mg25, all glasses showed D50 values between 3.6 and 6.5 µm and D90 values below 25 µm. Results for Mg25 were slightly larger. SEM images of freshly fractured surfaces of sintered 45S5 powder compacts (Fig. 6a,d) show individual particles, which do not display any sintering neck formation between particles during heat treatment. This indicates that the 45S5 powder barely sintered together, in agreement with our previous results⁸. By contrast, Mg50 (Fig. 6b,e) has reached a high degree of sintering, in agreement with heating microscopy results: no individual particles can be identified in the SEM image and the surface looks homogeneous. Zn50 particles sintered together as well (Fig. 6c,f), but exhibited a different texture: many large (about 50 µm) angular particles as well as small particles (about 10 µm) are still present, possibly suggesting a bimodal particle size distribution. All particles are surrounded by a fine-grained matrix, that is probably crystalline as indicated by the darker colour in backscattered mode. Note the residual porosity of less than 1 vol% (black spots in SE and BSE mode).

XRD results confirmed crystallisation of all glasses during sintering (Fig. 7), including composition Mg50 which had sintered very well. This, again, indicates that crystallisation per se does not inhibit the dense sintering of bioactive glasses, as long as viscous flow is not inhibited⁸. Crystalline phases were silicate phases mostly. Bioglass 45S5 is known to show sodium calcium silicates as the main crystal phases during sintering at temperatures

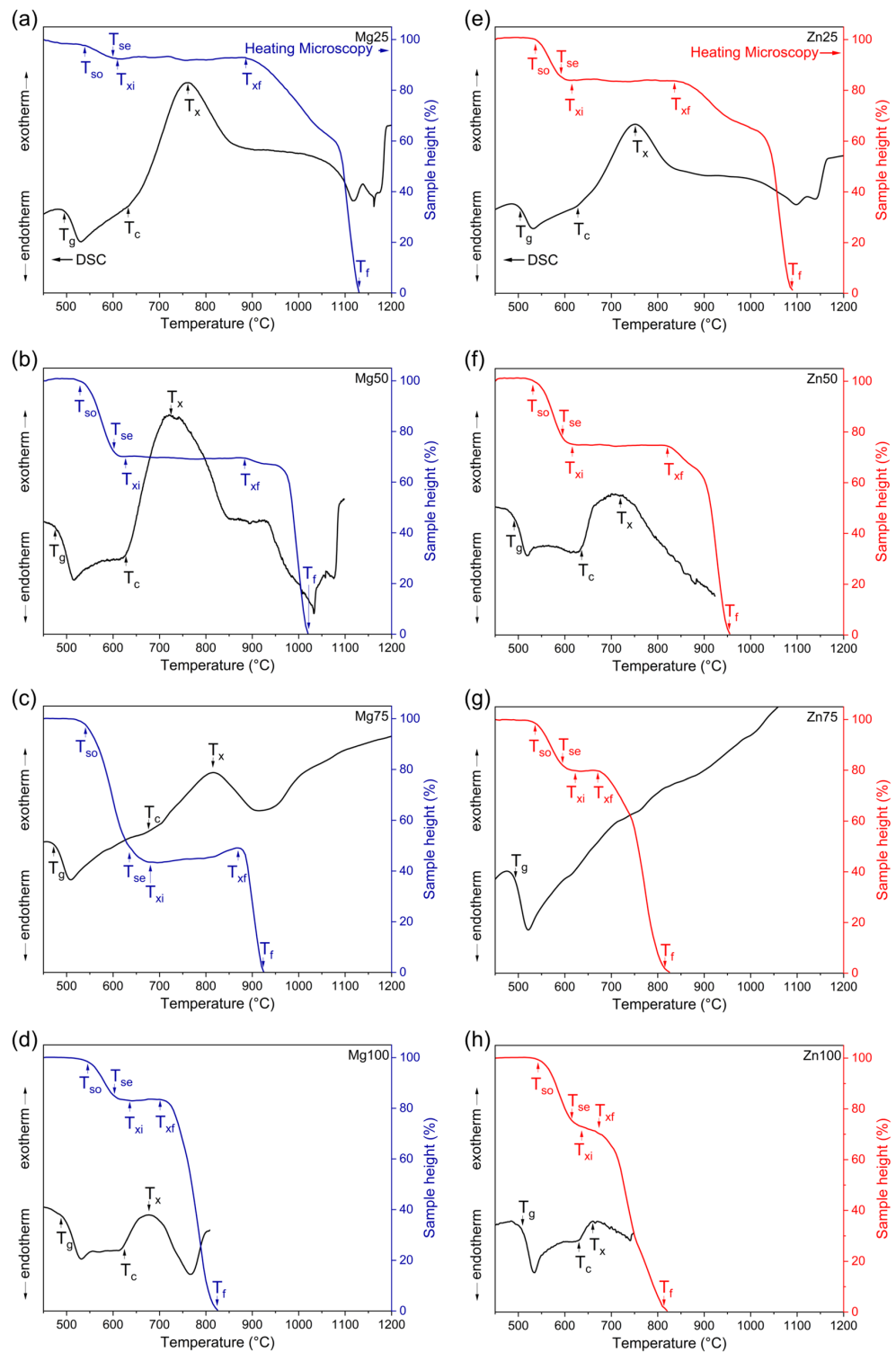


Figure 4. DSC traces (left axes) and heating microscopy curves (right axes) for (a–d) Mg and (e–h) Zn substituted glasses. T_{so} beginning of sintering, T_{se} end of sintering, T_{xi} to T_{xf} crystallisation domain, T_g transition temperature, T_c crystallisation onset, T_x crystallisation peak, T_f liquidus temperature.

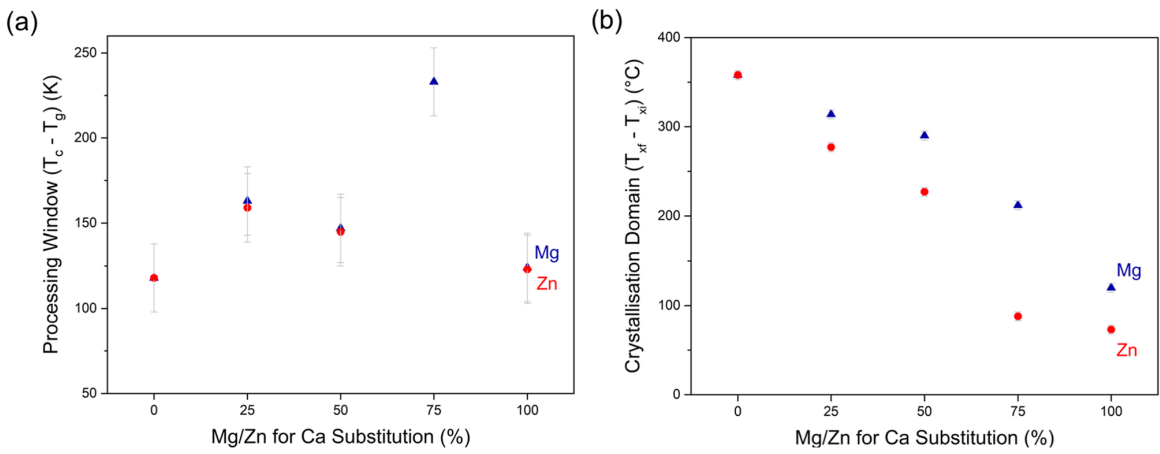


Figure 5. (a) Processing window ($T_c - T_g$) and (b) crystallisation domain ($T_{xf} - T_{xi}$) vs. substitution.

Glass	D10	D50	D90
Mg100	1.4	6.5	19.1
Mg75	1.3	6.3	18.0
Mg50	1.1	5.0	16.7
Mg25	2.2	13.4	32.2
45S5	1.2	6.1	24.9
Zn25	1.2	6.4	21.8
Zn50	1.0	3.6	15.3
Zn75	1.1	5.1	15.3
Zn100	1.2	5.3	14.8

Table 1. Glass particle distribution: cumulative volume percentage (D10, D50, D90, in μm) for glass powders.

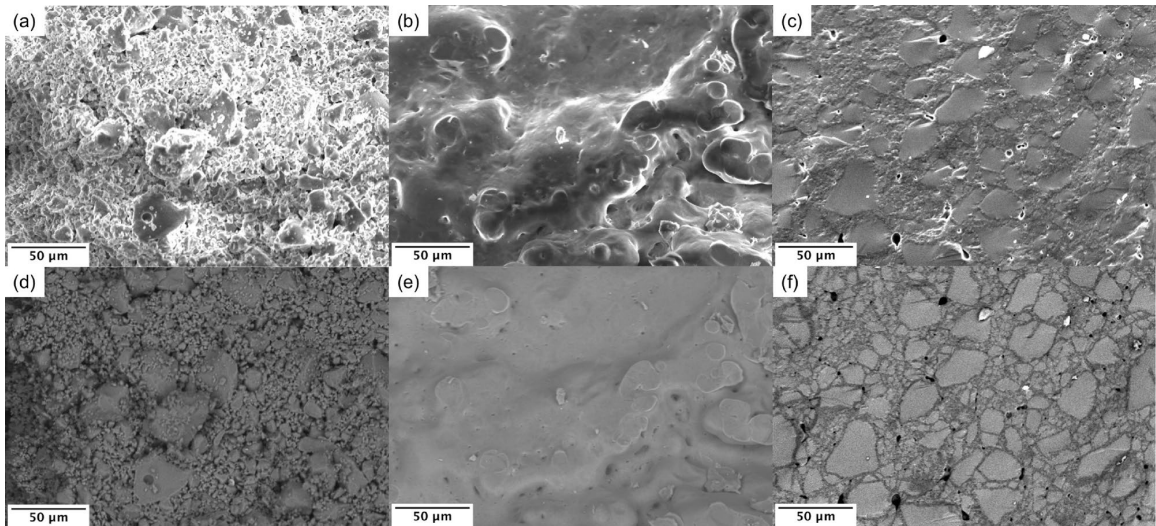


Figure 6. SEM images of freshly fractured sintered powder compacts of (a, d) 45S5, (b, e) Mg50 and (c, f) Zn50 with (a–c) images obtained in secondary electron and (d–f) corresponding backscattered electron mode images.

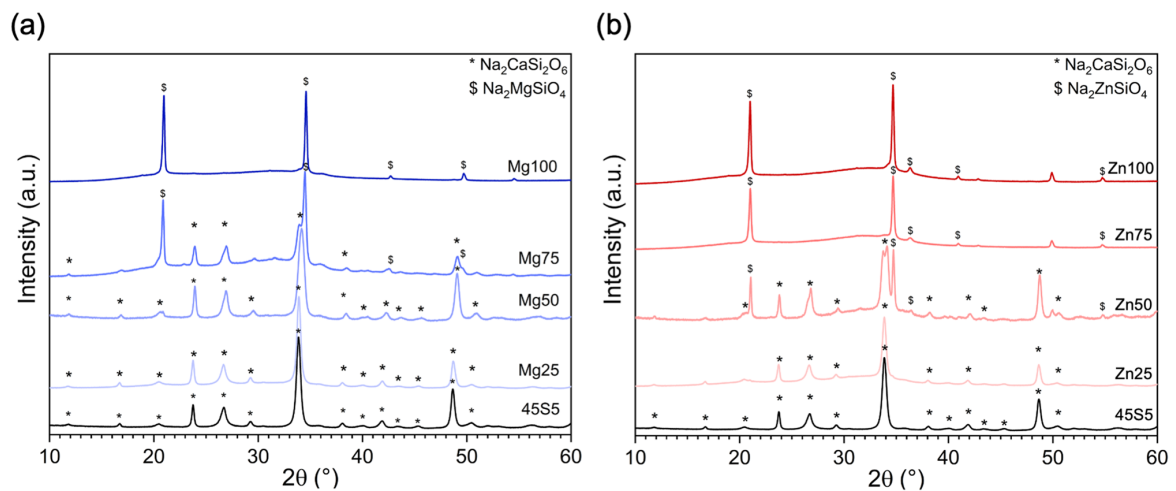


Figure 7. XRD patterns of sintered powder compacts of (a) Mg and (b) Zn substituted glasses.

comparable to the ones employed here³⁸. These sodium calcium silicate phases have previously been identified as either $\text{Na}_2\text{CaSi}_2\text{O}_6$ ^{36,42} or $\text{Na}_2\text{Ca}_2\text{Si}_3\text{O}_9$ ^{38,43,44}. Both show very similar diffraction patterns, are known to form solid-solutions within the series $\text{Na}_{6-2x}\text{Ca}_{3+x}\text{Si}_6\text{O}_{18}$ ($0 \leq x \leq 1$) and are similar to the mineral combeite^{45,46}.

Interestingly, Mg or Zn for Ca substitution did not show a pronounced influence on the crystal phases formed even at up to 75% (Mg series, Fig. 7a) or 50% (Zn series, Fig. 7b) substitution. From compositions Mg75 and Zn50 a secondary phase appeared each, which was identified as a sodium magnesium silicate (cubic $\text{Na}_2\text{MgSiO}_4$; ICSD 00-019-1216, Inorganic Crystal Structure Database, FIZ Karlsruhe, Germany) and a sodium zinc silicate (e.g. $\text{Na}_2\text{ZnSiO}_4$; reference ICSD 00-037-0409 was for cubic $\text{Na}_{1.625}\text{Zn}_{0.8125}\text{Si}_{1.1875}\text{O}_4$), respectively. For the sodium zinc silicate, the reflex at about 21° 2θ is slightly shifted to lower 2θ values, which may be caused by a different Na/Zn ratio in the present crystal phase. For the sodium magnesium silicate, the lower intensity reflex at 24° 2θ is not present but may be hidden under the amorphous halo of the remaining glass phase. These two phases became the dominant crystal phases at higher substitution. For Mg100 an additional phase in minor concentration was detected, which could not be identified unambiguously. For Zn100 the additional minor phase could correspond to Zincite (cubic ZnO; ICSD 98-016-6360). These results suggest that phosphate remains in the glass upon crystallisation, which agrees with the low phosphate content.

We have recently shown that while crystallisation of sodium calcium silicate phases (e.g. $\text{Na}_2\text{CaSi}_2\text{O}_6$ or $\text{Na}_2\text{Ca}_2\text{Si}_3\text{O}_9$)^{45,46} inhibits the dense sintering of Bioglass 45S5, it does not prevent it for glasses with lower T_g (e.g. through fluoride incorporation)⁸. This suggests that not only the type of crystal phase formed during sintering but also the relative positions of T_g and crystallisation temperatures to each other determine whether a glass sinters well or not. For Bioglass 45S5, viscous flow sintering is inhibited by an early onset of crystallisation^{9,38}. The reduction in T_g for mixed Mg/Ca or Zn/Ca bioactive glass compositions, together with a lower overall tendency to crystallise is likely to be the reason for the improved sintering behaviour of the substituted glasses in the present study.

Taken together, these results suggest that using a combination of modifiers, particularly alkaline earths, like magnesium, or zinc, may be a promising approach for improving the sintering of Bioglass 45S5. By varying the actual amount of Mg or Zn in the glass, glasses with optimum therapeutic effects owing to the release of these ions during contact with physiological solutions may be obtained.

It is interesting to note that Mg and Zn for Ca substitution affect glass thermal properties in very similar ways. While this is easily explained by their similarity in ionic radius and field strength, previous results have shown that Mg and Zn affect glass degradation and ion release in aqueous media in very different ways^{19,47}. While Mg for Ca substitution reduced ion release from the glass, Zn for Ca substitution nearly fully inhibited ion release at physiological pH¹⁹. Only at acidic pH, ion release profiles of the two series were more comparable. This was suggested to be caused by different structural roles of Mg and Zn in the glass, as discussed for glass density data above. However, further experiments, particularly structural analyses, are necessary to fully interpret the data.

Methods

Glass synthesis. Two glass series where calcium was replaced by increasing amounts of either magnesium or zinc (0–100%, Table 2) on a molar base were prepared by a melt-quench route as described previously¹⁹. Briefly, powders of SiO_2 , CaCO_3 , Na_2CO_3 , NaPO_3 and MgCO_3 or ZnO were mixed and sintered together in a platinum crucible at $1,250^\circ\text{C}$ for 1 h and then melted for 1 h at $1,350^\circ\text{C}$. Following the melting, the glasses were rapidly quenched into the water to avoid crystallization. The glasses were ground using a steel mortar and sieved using analytical sieves. Particle size distribution was determined by dynamic light scattering (DLS; Malvern Mastersizer 2000 equipped with a Hydro 2000S module). Glass cylinders for dilatometry analyses were prepared by re-melting the glass frit at $1,350^\circ\text{C}$, pouring it into a brass mould, annealing in a preheated furnace (set to 30 K below glass transition temperature) and cooling to room temperature in the switched-off furnace over-

Glass	SiO ₂	P ₂ O ₅	Na ₂ O	CaO	ZnO	MgO
Mg100	46.1	2.6	24.4	–	–	26.9
Mg75	46.1	2.6	24.4	6.7	–	20.2
Mg50	46.1	2.6	24.4	13.45	–	13.45
Mg25	46.1	2.6	24.4	20.2	–	6.7
45S5	46.1	2.6	24.4	26.9	–	–
Zn25	46.1	2.6	24.4	20.2	6.7	–
Zn50	46.1	2.6	24.4	13.45	13.45	–
Zn75	46.1	2.6	24.4	6.7	20.2	–
Zn100	46.1	2.6	24.4	–	26.9	–

Table 2. Nominal glass compositions (mol%).

night. Glass density was determined using helium pycnometry (AccuPyc 1330-1000, Micromeritics GmbH). Glass molar volume (V_m) was calculated by dividing the molar weight of the glass by the experimental density, as described earlier⁴⁸.

Thermal characterisation. Glass transition (T_g), defined as the inflection point of the transition temperature range, crystallisation onset (T_c) and peak temperature (T_p) were determined by differential scanning calorimetry (DSC; STA 449F1, Netzsch, 10 K min^{−1} up to 1,300 °C, particle size 125–250 µm). In addition, T_g and dilatometric softening point (T_d) were measured by dilatometry (DIL 402 PC, Netzsch; 5 K min^{−1} up to 1,000 °C). Thermal expansion coefficients (TEC; 100–300 °C) were obtained from dilatometry curves. Theoretical values for TEC were calculated using the Appen model from the glass compositions. This model takes the individual TEC contribution of each glass component into account^{34,49}. The glass processing window was calculated as the temperature range between T_g and the onset of crystallisation, as described earlier²².

Heating microscopy (HSM/ODHT, Misura Expert Systems; HSM, 5 K min^{−1}) was used to measure changes in sample silhouette during heating. Characteristic temperatures such as beginning (i.e. onset) of sintering (T_{so}) and end (i.e. offset) of sintering temperature (T_{se}), start and the end temperature of crystallisation (T_{xi} , T_{xt}) as well as liquidus temperature (T_l) were recorded. Preparation of specimens for heating microscopy and subsequent analyses of curves were described previously¹².

Sintering and crystallization. For sintering and crystallisation experiments, powder compacts were prepared. 0.045 g of glass powder was filled into cylindrical moulds, two drops of ethanol were added and the powder was pressed by hand. Afterwards, another 0.045 g of powder was added and the procedure was repeated. After a waiting period of five minutes, the samples were removed from the mould. Powder compacts were heat treated in a furnace (HT 04/17, Nabertherm GmbH) to the offset of sintering temperature, corresponding to the following temperatures: 45S5 (606 °C), Mg25 (600 °C), Mg50 (602 °C), Mg75 (635 °C), Mg100 (603 °C), Zn25 (592 °C), Zn50 (595 °C), Zn75 (595 °C), Zn100 (615 °C), following the same heat treatment protocol as the one used in heating microscopy experiments (5 K min^{−1}). After reaching the offset of sintering temperature, samples were removed from the furnace and air quenched. Uncoated, freshly fractured samples were visualised in a low-vacuum scanning electron microscope (SEM; JSM 6510LV, Jeol GmbH) using secondary electron or back-scattered electron mode or ground and analysed using powder X-ray diffraction (XRD; Mini-flex 300, Rigaku Corporation, Tokyo, Japan; Cu K α , 30 kV, 20 mA, 10°–60° 2 θ).

Received: 16 September 2019; Accepted: 6 July 2020

Published online: 29 September 2020

References

1. Hench, L. L. & Paschall, H. A. Direct chemical bond of bioactive glass-ceramic materials to bone and muscle. *J. Biomed. Mater. Res.* **7**, 25–42 (1973).
2. Hench, L. L., Splinter, R. J. & Allen, W. C. Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials. *J. Biomed. Mater. Res.* **5**, 171–141 (1971).
3. Jones, J. R. Review of bioactive glass: From Hench to hybrids. *Acta Biomater.* **9**, 4457–4486. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.08.023> (2013).
4. Pedone, A., Charpentier, T., Malavasi, G. & Menziani, M. C. New insights into the atomic structure of 45S5 bioglass by means of solid-state NMR spectroscopy and accurate first-principles simulations. *Chem. Mater.* **22**, 5644–5652. <https://doi.org/10.1021/cm102089c> (2010).
5. Hill, R. G. & Brauer, D. S. Predicting the bioactivity of glasses using the network connectivity or split network models. *J. Non-Cryst. Solids* **357**, 3884–3887. <https://doi.org/10.1016/j.jnoncrysol.2011.07.025> (2011).
6. Brauer, D. S. Bioactive glasses—Structure and properties. *Angew. Chem. Int. Edit.* **54**, 4160–4181. <https://doi.org/10.1002/anie.201405310> (2015).
7. Döhler, F. *et al.* Bioactive glasses with improved processing. Part 2. Viscosity and fibre drawing. *J. Non-Cryst. Solids* **432**, 130–136. <https://doi.org/10.1016/j.jnoncrysol.2015.03.009> (2016).
8. Blaes, C., Müller, R., Poologundarampillai, G. & Brauer, D. S. Sintering and concomitant crystallisation of bioactive glasses. *Int. J. Appl. Glass Sci.* **10**, 449–462. <https://doi.org/10.1111/ijag.13477> (2019).

9. Guillon, O., Cao, S. Y., Chang, J. Y., Wondraczek, L. & Boccaccini, A. R. Effect of uniaxial load on the sintering behaviour of 45S5 Bioglass[®] powder compacts. *J. Eur. Ceram. Soc.* **31**, 999–1007. <https://doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2010.12.031> (2011).
10. Chen, Q. Z. Z., Thompson, I. D. & Boccaccini, A. R. 45S5 Bioglass[®]-derived glass-ceramic scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials* **27**, 2414–2425. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.11.025> (2006).
11. Al-Noaman, A., Rawlinson, S. C. F. & Hill, R. G. The role of MgO on thermal properties, structure and bioactivity of bioactive glass coating for dental implants. *J. Non-Cryst. Solids* **358**, 3019–3027. <https://doi.org/10.1016/j.jnoncrysol.2012.07.039> (2012).
12. Massera, J., Hupa, L. & Hupa, M. Influence of the partial substitution of CaO with MgO on the thermal properties and in vitro reactivity of the bioactive glass S53P4. *J. Non-Cryst. Solids* **358**, 2701–2707. <https://doi.org/10.1016/j.jnoncrysol.2012.06.032> (2012).
13. Dietzel, A. Structural chemistry of glass. *Naturwissenschaften* **29**, 537–547 (1941).
14. Underwood, E. *Trace Elements in Human and Animal Nutrition* (Academic Press Inc., London and New York, 1971).
15. Fawcett, W. J., Haxby, E. J. & Male, D. A. Magnesium: Physiology and pharmacology. *Br. J. Anaesth.* **83**, 302–320. <https://doi.org/10.1093/bja/83.2.302> (1999).
16. Hsieh, H. S. & Navia, J. M. Zinc deficiency and bone formation in guinea-pig alveolar implants. *J. Nutr.* **110**, 1581–1588 (1980).
17. Oner, G., Bhaumick, B. & Bala, R. M. Effect of zinc deficiency on serum somatomedin levels and skeletal growth in young rats. *Endocrinology* **114**, 1860–1863. <https://doi.org/10.1210/endo-114-5-1860> (1984).
18. Elliot, J. C. *Structure and Chemistry of the Apatites and Other Calcium Orthophosphates* Vol. 1 (Elsevier, Amsterdam, 1994).
19. Blochberger, M., Hupa, L. & Brauer, D. S. Influence of zinc and magnesium substitution on ion release from 45S5 at physiological and acidic pH. *Biomed. Glasses* **1**, 93–107 (2015).
20. Shannon, R. D. Revised effective ionic radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides. *Acta Cryst.* **A32**, 751–767. <https://doi.org/10.1107/s0567739476001551> (1976).
21. Watts, S. J., Hill, R. G., O'Donnell, M. D. & Law, R. V. Influence of magnesia on the structure and properties of bioactive glasses. *J. Non-Cryst. Solids* **356**, 517–524. <https://doi.org/10.1016/j.jnoncrysol.2009.04.074> (2010).
22. Tylkowski, M. & Brauer, D. S. Mixed alkali effects in Bioglass[®] 45S5. *J. Non-Cryst. Solids* **376**, 175–181. <https://doi.org/10.1016/j.jnoncrysol.2013.05.039> (2013).
23. Brauer, D. S., Brückner, R., Tylkowski, M. & Hupa, L. Sodium-free mixed alkali bioactive glasses. *Biomed. Glasses* **2**, 99–110. <https://doi.org/10.1515/bglass-2016-0012> (2016).
24. Brückner, R., Tylkowski, M., Hupa, L. & Brauer, D. S. Controlling the ion release from mixed alkali bioactive glasses by varying modifier ionic radii and molar volume. *J. Mater. Chem. B* **4**, 3121–3134. <https://doi.org/10.1039/c5tb02426a> (2016).
25. Lusvardi, G., Malavasi, G., Menabue, L. & Menziani, M. C. Synthesis, characterization, and molecular dynamics simulation of Na₂O–CaO–SiO₂–ZnO glasses. *J. Phys. Chem. B* **106**, 9753–9760. <https://doi.org/10.1021/jp020321s> (2002).
26. Pedone, A., Malavasi, G. & Menziani, M. C. Computational insight into the effect of CaO/MgO substitution on the structural properties of phospho-silicate bioactive glasses. *J. Phys. Chem. C* **113**, 15723–15730. <https://doi.org/10.1021/jp904131t> (2009).
27. Wetzel, R., Bartzok, O., Hupa, L. & Brauer, D. S. Low Mg or Zn substitution for improved thermal properties of bioglass 45S5. *Mater. Lett.* **256**, 126599. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2019.126599> (2019).
28. Vessal, B. *et al.* Cation microsegregation and ionic mobility in mixed alkali glasses. *Nature* **356**, 504–506. <https://doi.org/10.1038/356504a0> (1992).
29. Swenson, J. & Adams, S. Mixed alkali effect in glasses. *Phys. Rev. Lett.* **90**, 155507 (2003).
30. Kjeldsen, J. *et al.* Mixed alkaline earth effect in sodium aluminosilicate glasses. *J. Non-Cryst. Solids* **369**, 61–68. <https://doi.org/10.1016/j.jnoncrysol.2013.03.015> (2013).
31. Neuville, D. R. & Richet, P. Viscosity and mixing in molten (Ca, Mg) pyroxenes and garnets. *Geochim. Cosmochim. Acta* **55**, 1011–1019. [https://doi.org/10.1016/0016-7037\(91\)90159-3](https://doi.org/10.1016/0016-7037(91)90159-3) (1991).
32. Allwardt, J. R. & Stebbins, J. F. Ca-Mg and K-Mg mixing around non-bridging O atoms in silicate glasses: An investigation using ¹⁷O MAS and 3QMAS NMR. *Am. Mineral.* **89**, 777–784 (2004).
33. Natrup, F. V. & Bracht, H. Correlation between the cation radii and the glass transition in mixed cation silicate glasses. *Phys. Chem. Glasses* **46**, 95–98 (2005).
34. Scholz, H. *Glas: Nature, Structure, and Properties* Vol. 3 (Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo, 1988).
35. Nascimento, M. L. F., Souza, L. A., Ferreira, E. B. & Zanotto, E. D. Can glass stability parameters infer glass forming ability?. *J. Non-Cryst. Solids* **351**, 3296–3308. <https://doi.org/10.1016/j.jnoncrysol.2005.08.013> (2005).
36. Boccaccini, A. R., Chen, Q., Lefebvre, L., Gremillard, L. & Chevalier, J. Sintering, crystallisation and biodegradation behaviour of Bioglass[®]-derived glass-ceramics. *Faraday Discuss* **136**, 27–44. <https://doi.org/10.1039/b616539g> (2007).
37. Boccaccini, A. R., Stumpfe, W., Taplin, D. M. R. & Ponton, C. B. Densification and crystallization of glass powder compacts during constant heating rate sintering. *Mater. Sci. Eng. A Struct. Mater. Prop. Microstruct. Process.* **219**, 26–31. [https://doi.org/10.1016/s0921-5093\(96\)10394-4](https://doi.org/10.1016/s0921-5093(96)10394-4) (1996).
38. Bretcanu, O. *et al.* Sintering and crystallisation of 45S5 Bioglass[®] powder. *J. Eur. Ceram. Soc.* **29**, 3299–3306. <https://doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2009.06.035> (2009).
39. Arstila, H., Tukiainen, M., Taipale, S., Kellomäki, M. & Hupa, L. In *Glass — The Challenge for the 21st Century* Vol. 39–40 *Advanced Materials Research* (eds M. Liška, D. Galusek, R. Klement, & V. Petrušková) 287–292 (Trans Tech Publications, 2008).
40. Bellucci, D. *et al.* Role of magnesium oxide and strontium oxide as modifiers in silicate-based bioactive glasses: Effects on thermal behaviour, mechanical properties and in-vitro bioactivity. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* **72**, 566–575. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.11.110> (2017).
41. Vogel, W. Structure and crystallization behavior of glasses. *Angew. Chem.-Int. Edit.* **4**, 112–121. <https://doi.org/10.1002/anie.196501121> (1965).
42. Lusvardi, G. *et al.* Elucidation of the structural role of fluorine in potentially bioactive glasses by experimental and computational investigation. *J. Phys. Chem. B* **112**, 12730–12739. <https://doi.org/10.1021/jp803031z> (2008).
43. Clupper, D. C. & Hench, L. L. Crystallization kinetics of tape cast bioactive glass 45S5. *J. Non-Cryst. Solids* **318**, 43–48. [https://doi.org/10.1016/S0022-3093\(02\)01857-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3093(02)01857-4) (2003).
44. Brauer, D. S., Hill, R. G. & O'Donnell, M. D. Crystallisation of fluoride-containing bioactive glasses. *Phys. Chem. Glasses* **53**, 27–30 (2012).
45. Ohsato, H., Maki, I. & Takeuchi, Y. Structure of Na₂CaSi₂O₆. *Acta Crystallogr. C* **41**, 1575–1577 (1985).
46. Ohsato, H., Takeuchi, Y. & Maki, I. Structure of Na₄Ca₄[Si₆O₁₈]. *Acta Crystallogr. C* **42**, 934–937 (1986).
47. Wetzel, R. & Brauer, D. S. Apatite formation of substituted Bioglass 45S5: SBF vs Tris. *Mater. Lett.* **257**, 126760. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2019.126760> (2019).
48. Fredholm, Y. C., Karpukhina, N., Law, R. V. & Hill, R. G. Strontium containing bioactive glasses: Glass structure and physical properties. *J. Non-Cryst. Solids* **356**, 2546–2551. <https://doi.org/10.1016/j.jnoncrysol.2010.06.078> (2010).
49. McLaughlin, P. O. & Moore, D. T. Models for the thermal-expansion coefficient and temperature-coefficient of the refractive-index in gradient-index glass. *Appl. Opt.* **24**, 4342–4348. <https://doi.org/10.1364/ao.24.004342> (1985).

Acknowledgements

The authors acknowledge funding for a bilateral exchange project between Jena and Turku supported jointly by the German Academic Exchange Service (DAAD) and the Academy of Finland. In addition, DSB and RW

gratefully acknowledge funding by the German Research Foundation (DFG; Grant BR4608/3-1). The authors thank Peter Backman (Johan Gadolin Process Chemistry Centre), for DSC measurements, Steffen Müller (Otto Schott Institute of Materials Research) for his help with synthesis and basic characterisation of the magnesium series and Christian Teichmann (Ernst Abbe University of Applied Sciences, Jena) for support with the particle size analysis.

Author contributions

All experiments were performed by R.W. and M.B. and designed by L.H. and D.S.B. XRD results were interpreted by F.S. Results and their effects were discussed by R.W., M.B., F.S., L.H. and D.S.B. All authors reviewed the manuscript.

Funding

Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to D.S.B.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2020

4.3 Influence of low amounts of zinc or magnesium substitution on ion release and apatite formation of Bioglass 45S5

R. Wetzel, O. Bartzok, D.S. Brauer

Journal of Materials Science - Materials in Medicine, 31 (2020) 86

DOI <https://doi.org/10.1007/s10856-020-06426-1>

Magnesium and zinc ions play various key roles in the human body, being involved, among others, in skeletal development and wound healing. Zinc is also known to have antimicrobial properties. When introduced into bioactive glasses, these ions improve the high temperature processing, even when present at low concentrations only. While low concentrations can stimulate cells in vitro, high concentrations of magnesium or zinc in bioactive glasses significantly reduce glass degradation and ion release and inhibit apatite precipitation. Results here show that by substituting small amounts of Mg or Zn for Ca only, ion release remains high enough to allow for apatite precipitation. In addition, magnesium and zinc containing bioactive glasses are shown to be very susceptible to changes in particle size and relative surface area. For a given magnesium or zinc content in the glass, ion release and apatite formation can be enhanced dramatically by reducing the particle size, reaching comparable levels as Bioglass 45S5 of the same particle size range. Taken together, these findings suggest that ideally low Mg or Zn for Ca substitution as well as small particle sizes are used. This way, bioactive glasses combining good high temperature processing with fast ion release and apatite precipitation can be obtained, providing the potential additional benefit of releasing magnesium or zinc ions in therapeutic concentrations.



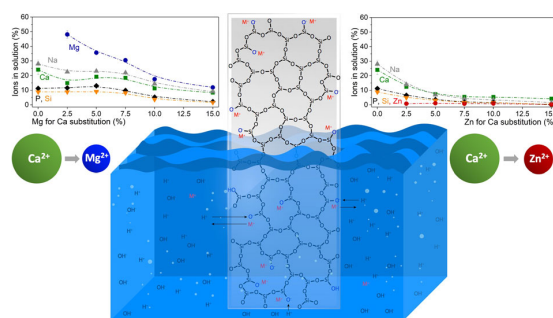
Influence of low amounts of zinc or magnesium substitution on ion release and apatite formation of Bioglass 45S5

R. Wetzel¹ · O. Bartzok¹ · D. S. Brauer¹ Received: 27 March 2020 / Accepted: 16 September 2020 / Published online: 9 October 2020
© The Author(s) 2020

Abstract

Magnesium and zinc ions play various key roles in the human body, being involved, among others, in skeletal development and wound healing. Zinc is also known to have antimicrobial properties. While low concentrations can stimulate cells in vitro, high concentrations of magnesium or zinc introduced into bioactive glasses significantly reduce glass degradation and ion release and inhibit apatite precipitation. On the other hand, magnesium and zinc ions improve the high temperature processing of bioactive glasses, even when present at low concentrations only. Results here show that by substituting small amounts of Mg or Zn for Ca, ion release remains high enough to allow for apatite precipitation. In addition, magnesium and zinc containing bioactive glasses are shown to be very susceptible to changes in particle size and relative surface area. For a given magnesium or zinc content in the glass, ion release and apatite formation can be enhanced dramatically by reducing the particle size, reaching comparable levels as Bioglass 45S5 of the same particle size range. Taken together, these findings suggest that when introducing these ions into bioactive glasses, ideally low Mg or Zn for Ca substitution as well as small particle sizes are used. This way, bioactive glasses combining good high temperature processing with fast ion release and apatite precipitation can be obtained, providing the potential additional benefit of releasing magnesium or zinc ions in therapeutic concentrations.

Graphical Abstract



Supplementary information The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s10856-020-06426-1>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ D. S. Brauer
delia.brauer@uni-jena.de

¹ Otto Schott Institute of Materials Research, Friedrich Schiller University, Fraunhoferstr. 6, 07743 Jena, Germany

1 Introduction

Bioactive glasses are used to regenerate bone or re-mineralise dental tissue [1], and their capacity to release ions is an additional feature besides their degradation and apatite surface mineralisation [2]. This opens possibilities in extending their therapeutic range by incorporating ions which promote a specific physiological response when released into the body

[3], and it has been shown that various ions can be successfully incorporated into and released from bioactive glasses. Indeed, we have reported that osteoblasts exposed to early doses of fluoride show increased markers for bone mineralisation in vitro [4] or that lithium ions released from bioactive glasses can upregulate the Wnt pathway in 17IA4 cells in vitro to potentially promote hard tissue repair [5]. Zinc [6] and magnesium [7] have also recently attracted interest as bioactive glass components owing to their key roles in the human body: both ions are known to be co-factors in various enzymes [8–10] and, more importantly, to be important for bone mineralisation and bone density [11, 12].

In a previous study we showed that, despite their similarity in ionic radius and charge [13], Mg^{2+} and Zn^{2+} affect Bioglass degradation, ion release and apatite formation in a very different way, at least when present at high concentrations in the glass [14]. Zinc for calcium substitution caused a dramatic drop in ion release at physiological pH, entirely inhibiting apatite precipitation owing to a lack of available calcium and phosphate ions. By contrast, magnesium acted in a comparable way to calcium, only slightly reducing ion release owing to its higher field strength. Nonetheless, apatite formation was significantly reduced, owing to magnesium ions inhibiting apatite nucleation and crystallisation [15]. As the lowest substitution in our previous study was 25% [14], this raises the question whether Mg or Zn could be incorporated at (lower) levels which do not negatively affect ion release or apatite precipitation, and thus provide the benefit of therapeutic Mg^{2+} or Zn^{2+} release combined with the formation of apatite surface layers. This is particularly interesting as Mg and Zn ions have recently been shown to improve the sintering of bioactive glasses, even at low levels of Mg or Zn for Ca substitution [16]. The aim of the present study was therefore to investigate the effect of low Zn or Mg for Ca substitution on the ion release and apatite precipitation behaviour of Bioglass 45S5 of two different particle size ranges.

2 Materials and methods

2.1 Glass synthesis and basic characterisation

Two glass series were prepared based on Bioglass 45S5, where magnesium or zinc were substituted for calcium on a molar basis between 2.5 and 15% (Table 1). Glasses were prepared by a melt-quench route: mixtures of SiO_2 , $CaCO_3$, $NaPO_3$, $MgCO_3$ and ZnO were sintered together in a platinum crucible inside an electric furnace at 1200 °C and then melted for 1 h at 1350 °C. A batch size of ~150 g was used. After melting, the glasses were rapidly quenched into water to prevent crystallisation. Glasses were crushed in a steel mortar, milled in an agate ball mill (KM1, Janetzki; milling

Table 1 Nominal glass composition (mol%)

	SiO_2	P_2O_5	Na_2O	CaO	MgO	ZnO
Zn25	46.1	2.6	24.4	20.2	–	6.7
Zn15	46.1	2.6	24.4	22.9	–	4.0
Zn10	46.1	2.6	24.4	24.2	–	2.7
Zn7.5	46.1	2.6	24.4	24.9	–	2.0
Zn5	46.1	2.6	24.4	25.6	–	1.3
Zn2.5	46.1	2.6	24.4	26.2	–	0.7
45S5	46.1	2.6	24.4	26.9	–	–
Mg2.5	46.1	2.6	24.4	26.2	0.7	–
Mg5	46.1	2.6	24.4	25.6	1.3	–
Mg7.5	46.1	2.6	24.4	24.9	2.0	–
Mg10	46.1	2.6	24.4	24.2	2.7	–
Mg15	46.1	2.6	24.4	22.9	4.0	–
Mg25	46.1	2.6	24.4	20.2	6.7	–

time 30 min) and sieved using analytical sieves to obtain coarse ($125 \leq x \leq 250 \mu m$) and fine ($\leq 38 \mu m$) glass powder.

Glass monoliths were prepared by re-melting glass frit at 1350 °C, pouring the melt into a brass mould, annealing at 30 K below glass transition temperature and cooling to room temperature in the switched-off furnace overnight. Glass density (ρ) was determined on monoliths using helium pycnometry (AccuPyc 1330–1000, Micromeritics GmbH); error is 0.1 g cm^{-3} . In addition, molar volume (V_m) of the glass series (and the experimental error) was calculated from glass density as described elsewhere [17]. Structural analysis was performed by powder X-ray diffraction (XRD; Miniflex 300, Rigaku Corporation) and attenuated total reflectance Fourier transform infrared spectroscopy (ATR-FTIR; Cary 630 FTIR, Agilent Technology Inc.).

2.2 Immersion experiments and following characterisation

Immersion experiments were performed in Tris buffer solution (0.062 mol l^{-1}), which was prepared by dissolving tris(hydroxymethyl)aminomethane in deionised water and adjusting the pH using HCl solution as described previously [18]. Either coarse or fine glass powder (75 mg) was immersed in 50 ml of Tris buffer solution and stored in a shaking incubator at 37 °C for up to 7 days (6, 12, 24, 72 or 168 h).

At each time point, the pH of the storage medium was measured (pH meter HI 8314 with pH electrode HI 1217 D, Hanna Instruments) and samples were filtered through medium porosity filter paper ($5 \mu m$ particle retention, VWR International) and acidified using nitric acid (65%). Ion concentrations were determined using inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP-OES

spectrometer 725ES, Agilent). Experiments were performed in triplicate, and results are presented as percentage of ions present in solution relative to the amount of the respective ion present in the untreated glass (mean \pm standard deviation). Glass powder samples from each time point were analysed by XRD and ATR-FTIR. For XRD analysis, coarse particles were ball-milled (Pulverisette 23, Fritsch GmbH; milling time 1 min); for FTIR analysis coarse particles were ground using an agate pestle and mortar.

3 Results and discussion

3.1 Density and molar volume

Glass monoliths looked clear, and XRD results showed amorphous halos only (not shown), indicating the amorphous structure of the samples. Mg and Zn substitution caused opposite trends in density (Fig. 1a), with glass density decreasing with increasing Mg for Ca substitution, owing to the lower atomic weight of Mg compared to Ca. Zn for Ca substitution caused a density increase, owing to the larger atomic weight of Zn. By contrast, molar volume slightly decreased in both series, which is seen in Fig. 1b despite some scattering of the data. This suggests that the smaller ionic radii of Mg^{2+} (57 pm) and Zn^{2+} (60 pm) compared to Ca^{2+} (100 pm) [13] caused the glass structure to be more compact, similar to observations on lithium for sodium substitution [19].

3.2 pH and ion release

When immersed in Tris buffer, all Mg-substituted glasses showed a pH increase over time, which is typical for bioactive glasses [20]; maximum pH was reached within 3 days (Supplementary Fig. S1a). pH trends were comparable to that seen for Bioglass 45S5, and solution pH did not vary pronouncedly with Mg for Ca substitution (Fig. 2a). Of the Zn-substituted glasses, only Zn2.5 showed a comparable

trend (Supplementary Fig. S1b), while with increasing Zn for Ca substitution the pH rise was significantly less pronounced (Fig. 2b). Glasses with the highest Zn substitution did not show any pH rise during the duration of the experiment (Supplementary Fig. S1b), in agreement with the results for high substitution compositions ($\geq 25\%$ substitution) presented earlier [21].

The pH increase observed during bioactive silicate glass immersion is known to originate from an ion exchange between modifier cations from the glass and protons from the immersion medium [20, 22]; leaving behind a surplus of hydroxyl ions and, thus, causing the pH to rise [23]. This means that the pH increase can be interpreted as the total of the overall ion exchange having occurred [24]. It is therefore not surprising that the trend observed over time for the relative concentrations of modifier ions in solution (Na, Ca, Mg), shown as a percentage of the ions present in the untreated glass, reflected the trend observed for pH over time (shown for glasses Mg2.5, Mg5, Zn2.5 and Zn5 in Supplementary Fig. S2). When plotting relative concentrations over substitution, concentrations decreased with both Mg and Zn substitution in the glass at early time points (shown for 6 h in Fig. 2c, d). At later time points, by contrast, a clear decrease in concentrations was visible for Zn substitution only, while no clear trend was observed with Mg substitution (shown for 7 days in Fig. 2e, f). This suggests that increasing Mg substitution delayed the ion release from the glass, while Zn substitution, at least above a certain amount, which here was about 7.5%, completely inhibited ion exchange between glass and Tris buffer solution.

The same trend has been observed previously for much higher substitution (25% and above) [21]. Interesting here is that our results show that it is possible to include zinc in bioactive glasses without inhibiting ion release entirely, as long as zinc concentrations in the glass remain below a certain threshold.

Zinc ions are known to play an important role in mammalian systems and to be essential for growth and normal development [25]. They have a stimulatory action on bone

Fig. 1 **a** Density and **b** molar volume for Mg (blue triangles) and Zn-substituted (red circles) glasses

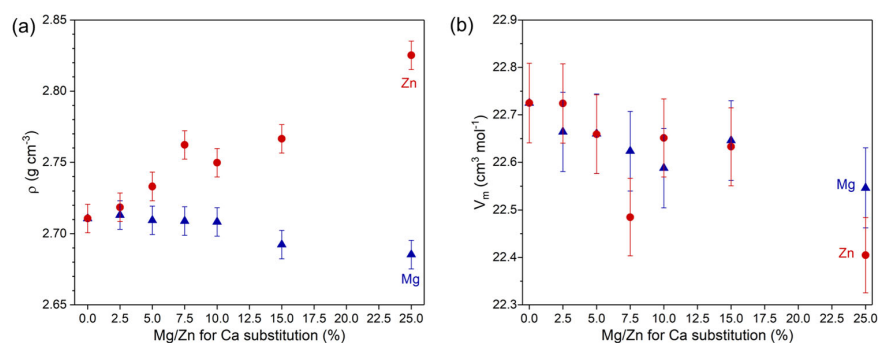
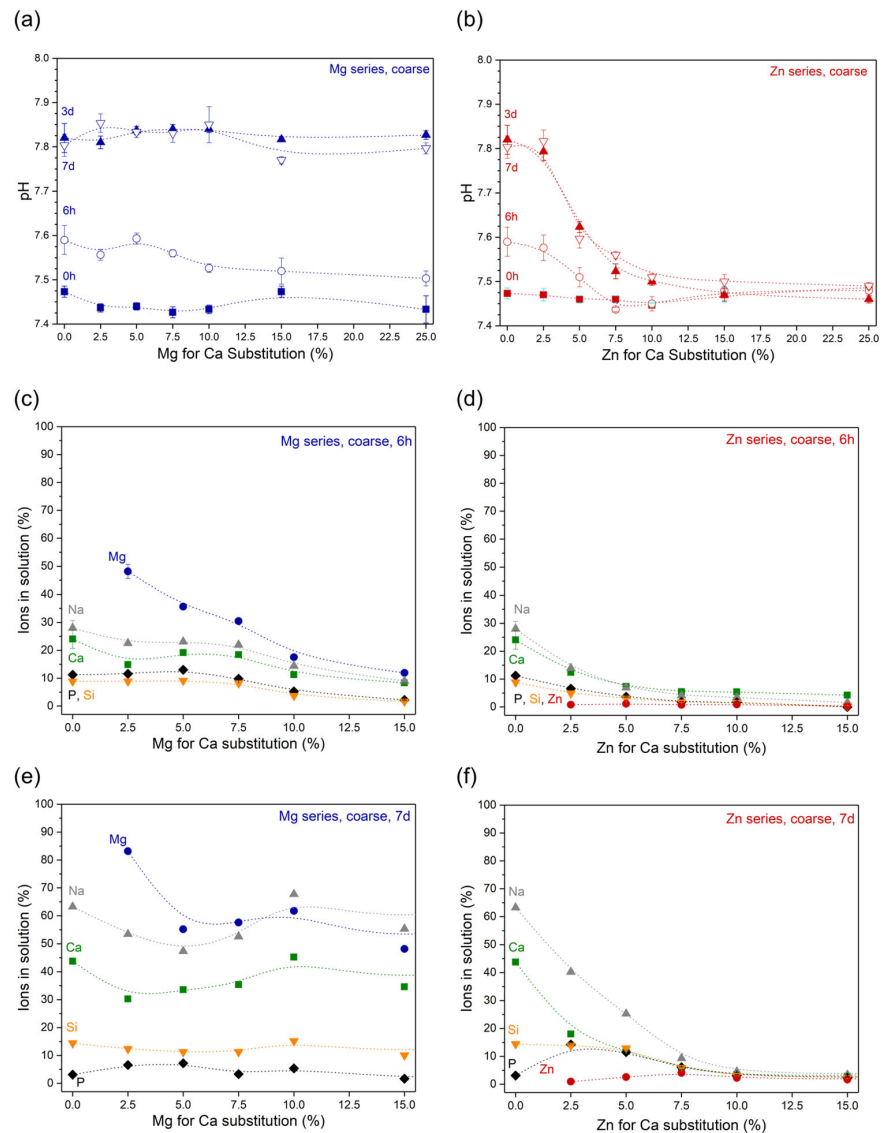


Fig. 2 a, b pH and c–f normalised ions in solution at (c, d) 6 h' and (e, f) 7 days' (i.e. 168 h') immersion of coarse particles of (a, c, e) Mg and (b, d, f) Zn-substituted glasses in Tris buffer solution. (Lines are visual guides only)



formation both in vitro [26] and in vivo [27] and inhibit osteoclastic bone resorption in vitro [28]. While high zinc concentrations have been shown to be cytotoxic in vitro, low concentrations showed stimulatory effects resulting in increased metabolic activity [29]. While absolute zinc concentrations here were low (between 0.001 and 0.006 mM) for all investigated glasses at 6 h of immersion, at later time points zinc concentrations varied with the level of Zn for Ca substitution in the glass, ranging from 0.002 to 0.04 mM at 7 days (Supplementary Fig. S1d).

For magnesium, changes in ion release behaviour with substitution seem to originate from differences in field strength (or charge-to-size ratio) [13] only, as the larger

charge-to-size ratio of Mg^{2+} compared to Ca^{2+} results in stronger ionic bridges between non-bridging oxygen (NBO) atoms. Mg^{2+} is typically being present in lower coordination numbers than calcium, with molecular dynamics simulations giving an average coordination number of 5 for magnesium compared to 6 for calcium in substituted Bio-glass 45S5 [30]. While this might be expected to weaken the overall bond strength in Mg-substituted glasses, the higher average field strength seems to compensate for the decrease in coordination number, making the glass more stable against water attack and ion release. Another factor to consider here is the more compact packing of the ions in the glass, as indicated by the smaller molar volume shown in

Fig. 3 Comparison of normalised ion concentrations in solution after immersion of (a, c) coarse and (b, d) fine particles of glasses (a, b) Mg2.5 and (c, d) Zn2.5 in Tris buffer solution over time. (Lines are visual guides only)

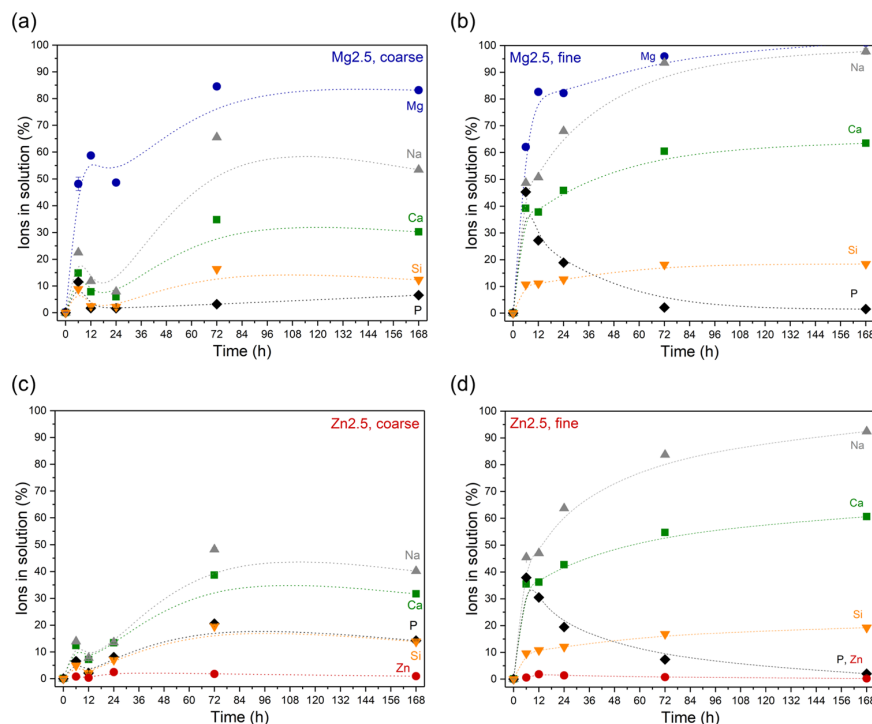


Fig. 1. If the glass components are packed closer to one another, it becomes more difficult for water molecules to penetrate the network [22] and allow for ion exchange to occur.

Relative Mg concentrations in the glass at 6 h (Fig. 2c) decreased with increasing Mg for Ca substitution, suggesting that with increasing Mg concentration in the glass, a lower percentage of the Mg ions was released into the surrounding medium. At 7 days, this trend was much less noticeable (Fig. 2e). Absolute Mg concentrations (Supplementary Fig. S1c) confirm this, showing relatively constant Mg concentrations around 0.1 mM at 6 h, while concentrations at 7 days increased nearly linearly with Mg for Ca substitution.

Figure 3 compares relative ion concentrations in Tris buffer solution during immersion of coarse and fine glass powder of glasses Mg2.5 or Zn2.5. Results show that a reduction in particle size and, thus, an increase in relative surface area resulted in an increase in relative (and, not shown, absolute) ion concentrations in solution. This is not surprising, as the underlying ion exchange mechanism occurs at the glass/water interface, and an increase in relative surface area is therefore expected to allow for faster ion exchange to occur [31]. This was confirmed by fine glass powder showing a more pronounced pH rise than coarse glass powder (Supplementary Fig. S3a).

pH trends for glasses 45S5, Mg2.5 and Zn2.5 were comparable when using the same particle size range

(Supplementary Fig. S3a). By contrast, reducing the particle size seemed to affect ion release more for glass Zn2.5 than for Mg2.5 (Fig. 3). This difference cannot easily be explained by differences in cation charge-to-size ratio, as Mg^{2+} and Zn^{2+} have nearly identical ionic radii [13]. In our previous publications on Zn containing bioactive glasses [21, 32], we reasoned that Zn acted like an intermediate ion in bioactive glasses by (partially or fully) entering the silicate network, similar to the behaviour of aluminium in aluminosilicate glasses. This would result in Zn ions being “locked into” the glass network at neutral to alkaline pH but being released quickly at acidic pH as shown for Zn-substituted Bioglass 45S5 [21]. However, this does not explain why a change in relative surface area affected Zn-substituted glasses much more than Mg substituted ones. To fully explain these differences, detailed structural analyses of the role of Mg and Zn ions in the glass network may be necessary.

The results shown here suggest that changing the particle size is an efficient means of tailoring the ion release particularly for Zn containing bioactive glasses. Figure 3b, d confirms that the ion release profiles of fine powders of glasses Mg2.5 or Zn2.5 look like the well-known ion release profiles of Bioglass 45S5 (Supplementary Fig. S3b) [24], suggesting that these two glasses, at least when used as fine powders, may behave in a similar way to 45S5, with the added benefits of Mg or Zn ion release [33] and improved sintering [16].

3.3 XRD and FTIR

Figure 4 shows the XRD patterns and FTIR spectra of coarse particles of glasses Mg2.5 and Zn2.5 at various time points of immersion in Tris buffer solution. Up to 24 h, no pronounced changes are observed, suggesting minimal reaction with the surrounding medium. FTIR spectra of bioactive glasses typically show fast disappearance of the NBO-related bands (maxima at about $850\text{--}900\text{ cm}^{-1}$), owing to the above-mentioned ion exchange of modifier ions from the glass, connected ionically to NBO, for protons from the surrounding aqueous medium [24]. Here, no significant decrease in the intensity of these bands was observed for the first 24 h of the immersion studies. For glass Zn2.5 this was to be expected, as only a minor percentage of modifier ions was found in solution at this time point (Fig. 3c). For glass Mg2.5, by contrast, about 60% of magnesium ions in addition to about 10% each of sodium and calcium ions were found in solution at 12 h (Fig. 3a), and this should be reflected in a decrease in the intensity of the NBO band, especially as FTIR measurements are quite sensitive to surface features. However, grinding of coarse particles before FTIR analysis may have affected these results, as fresh surfaces were created during the grinding process, which are likely to have shown the features of the unreacted glass in addition to the reacted surfaces.

The ion exchange occurring between glass and immersion medium can also be reflected in XRD patterns through a shift in the position of the amorphous halo from about 32 to $22^\circ 2\theta$, caused by the formation of an ion-depleted glass, often referred to as a silica gel [34]. XRD patterns here (Fig. 4a, c) show a weak amorphous halo at about $22^\circ 2\theta$ in addition to the one at $32^\circ 2\theta$, which may originate from silica gel formation as early as 6 h, even for glass Zn2.5.

At later time points of immersion (72 and 168 h), the intensity of the NBO-related FTIR bands had decreased pronouncedly for both glasses (Fig. 4b, d). This decrease was even more dramatic for glass Mg2.5 than for Zn2.5, in agreement with higher percentages of ions found in solution for Mg2.5. In addition, the typical split band at 563 and 600 cm^{-1} was present for glass Mg2.5 from 72 h and for Zn2.6 at 168 h, suggesting apatite formation, in agreement with a sharp phosphate band at about 1030 cm^{-1} [34].

The onset of apatite formation often coincides with a decrease in phosphate concentration in solution [20, 31], at least when performing immersion experiments in media which originally did not contain any phosphate, such as Tris buffer solution. All phosphate consumed during apatite precipitation needs to be released from the glass into the immersion medium before any apatite formation can occur. As typical bioactive glasses contain and, thus, release much

Fig. 4 a, c XRD patterns and b, d ATR-FTIR spectra of coarse particles of glasses (a, b) Mg2.5 and (c, d) Zn2.5 after immersion in Tris buffer solution for various time periods

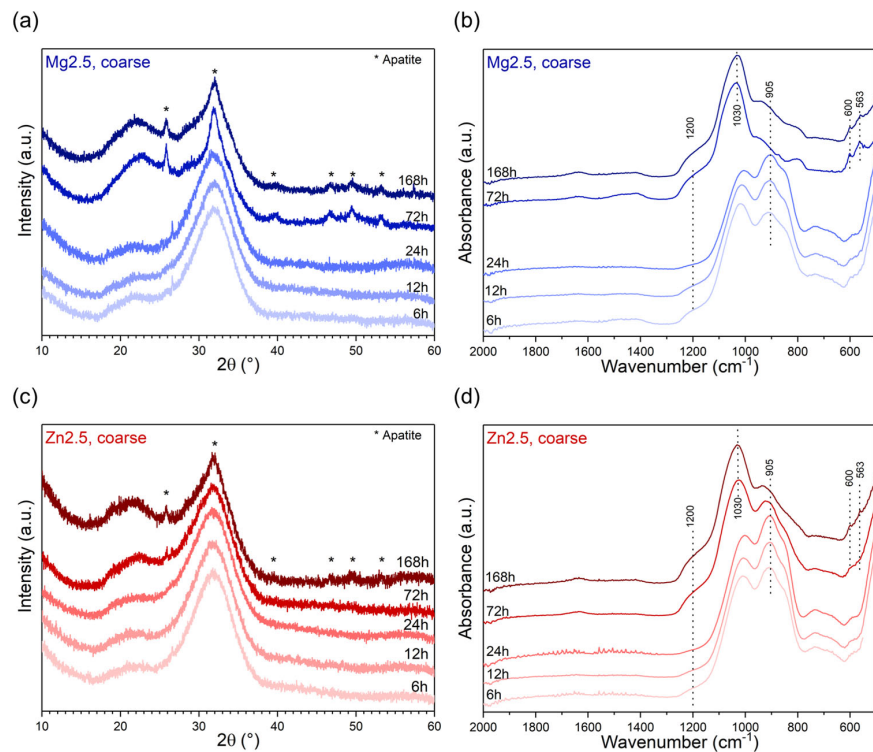
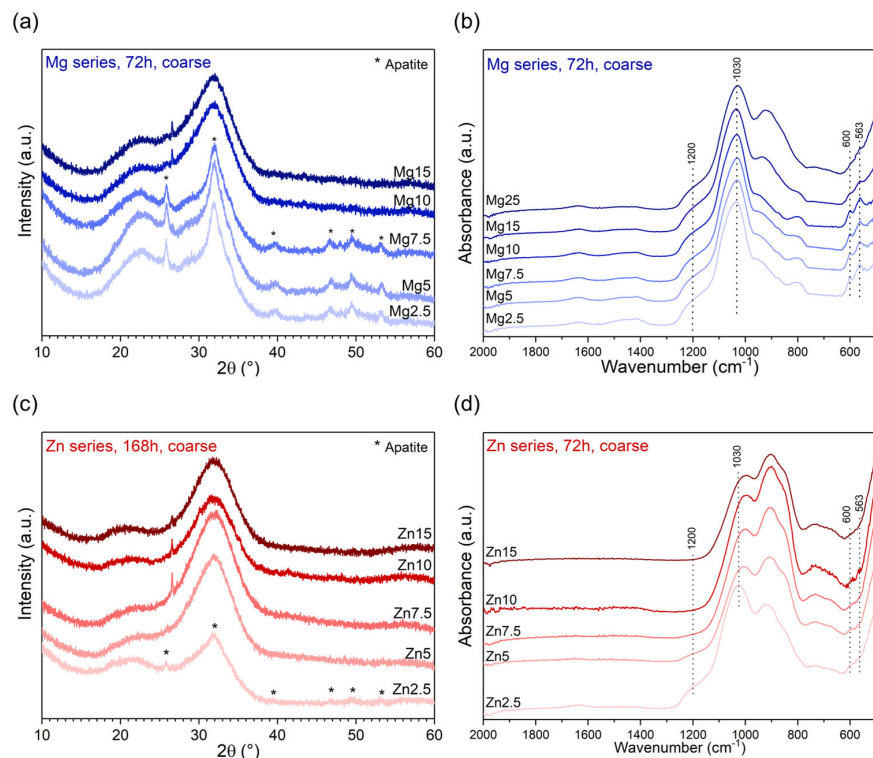


Fig. 5 **a, c** XRD patterns and **b, d** ATR-FTIR spectra of coarse particles of **(a, b)** Mg and **(c, d)** Zn-substituted glasses after immersion in Tris buffer solution for **(a, b, d)** 3 days (72 h) or **(c)** 7 days (168 h)



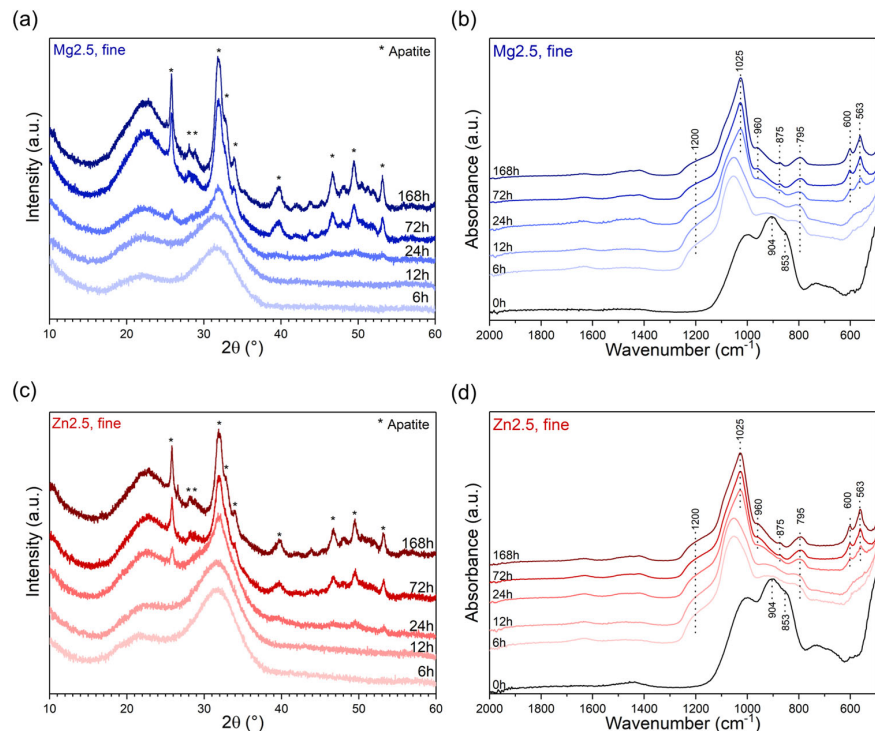
more calcium than phosphate, phosphate is the limiting factor for apatite formation, and no pronounced decrease in calcium concentrations is typically observed. Here, phosphate concentrations for Mg2.5 (Fig. 3a) had decreased at 12 h already, i.e. at a time point much earlier than suggested by XRD and FTIR results. This could possibly be explained by an amorphous calcium phosphate (CaP) having formed first, rather than apatite (or octacalcium phosphate [35]). Additionally, the creation of fresh surfaces during grinding or milling before FTIR and XRD analyses may be the reason why certain features of the reacted surfaces were not detected. Zn2.5 did not show any pronounced decrease in phosphate concentrations in solution over the duration of the immersion study (Fig. 3c), in agreement with weakly pronounced apatite features in XRD and FTIR at 168 h.

Apatite formation was confirmed by XRD patterns showing the typical apatite-related reflections (Fig. 4a, c) at the same time points. As we did not investigate any time points between 72 and 168 h, we cannot make any statements about the exact lag between the onset of apatite formation for Mg2.5 and Zn2.5, but the presence of the phosphate FTIR band at 1030 cm^{-1} at 72 h for Zn2.5 indicates that apatite formation had already started by this time point. It becomes clear, however, that the two glasses differ much less in their apatite forming capacity than Mg and Zn containing glasses of higher substitution [21].

Figure 5 clearly illustrates that the time point of silica gel formation or apatite precipitation varies with of Mg or Zn for Ca substitution, agreeing with the results of the ion release studies. These findings are particularly interesting for Zn-substituted glasses, as in our previous study, none of the Zn-substituted glasses ($\geq 25\%$ Zn for Ca substitution [21]) showed any changes in their FTIR spectra with immersion time in Tris buffer. FTIR spectra of glasses Zn2.5 to Zn7.5 at 72 h of immersion might possibly show some weak features at $560\text{--}600\text{ cm}^{-1}$, indicating formation of an amorphous calcium phosphate (CaP). By contrast, XRD patterns at 168 h do not show significant differences for substitutions of 5% and above, except for a small reflex at $26.6^\circ 2\theta$ for glasses Zn7.5 to Zn15, which could not be assigned to any crystal phases. In Supplementary Fig. S3c, the FTIR spectrum of untreated glass Zn15 together with those of Zn15 at up to 168 h of immersion are plotted on top of one another, showing that no structural changes could be detected by FTIR over 1 week of immersion. This shows that the glasses with high Zn for Ca substitution are surprisingly stable in an aqueous environment and should not really be termed “bioactive” at all.

Glasses in the Mg series show more continuous changes with substitution. At 72 h, the intensity of the NBO-related bands in FTIR spectra (Fig. 5b) increased with increasing substitution, suggesting less ion exchange with increasing

Fig. 6 **a, c** XRD patterns and **b, d** ATR-FTIR spectra of fine particles of **(a, b)** Mg2.5 and **(c, d)** Zn2.5 after immersion in Tris buffer solution for various time periods



substitution. This is interesting, as pH and ion concentrations in solution (Fig. 2a, c) showed no such trend. The intensity of the phosphate-related bands (563 , 600 and 1030 cm^{-1}) decreased with increasing Mg substitution, suggesting a decreasing tendency to precipitate apatite. This was confirmed by XRD patterns, which at 72 h showed reflexes corresponding to apatite for glasses Mg2.5 to Mg7.5 only.

FTIR of untreated fine powder 45S5 (Supplementary Fig. S4b) and possible also those of some of the glasses with lowest substitution (Fig. 2b, d) show a low intensity feature at about $580\text{--}600\text{ cm}^{-1}$. A broad band in this region is often taken as an indication of formation of an amorphous CaP layer [36], and it may have been caused by reaction with air humidity [37], despite storage in a desiccator.

FTIR spectra of fine powder of glasses Mg2.5 and Zn2.5 (Fig. 6b, d) show nearly complete disappearance of the NBO-related bands at 6 h, suggesting much faster ion exchange for smaller particles (and larger relative surface areas) than for larger ones. This is in excellent agreement with pH results (Supplementary Fig. S3a) and ions in solution (Fig. 3) discussed above. Apatite-related features in XRD patterns or FTIR spectra also appeared much faster for fine powder (at 24 h) than for coarse one (72 and 168 h for Mg2.5 and Zn2.5, respectively). This suggests that the concentrations of magnesium or zinc ions present in solution for these glasses were not sufficient to significantly inhibit apatite precipitation.

The most interesting aspect is that the differences in apatite formation between fine powders of Mg2.5 and Zn2.5 are negligible, unlike those for coarse powders. XRD and FTIR results of fine powders of Mg2.5 and Zn2.5 are also very similar to those of 45S5 (Supplementary Fig. S4). This agrees perfectly with the findings for ion release discussed above, and it suggests that by using smaller particle size ranges, bioactive glasses containing small amounts of magnesium or zinc ions form apatite about as quickly as 45S5 does, while providing the release of magnesium or zinc ions in addition to calcium, phosphate or silicon.

4 Conclusion

Despite their similarity in size and charge, magnesium and zinc ions affect the in vitro degradation behaviour of bioactive glasses in very different ways. Zinc has a pronounced effect on ion release, possibly by stabilising the silicate network through its character as an intermediate ion. With increasing substitution, the release of zinc ions and silica species dropped to nearly zero. This was in pronounced contrast to magnesium, which had a lesser effect on ion release and showed relatively large percentages of magnesium (up to 80%) to be released within a few hours.

Here, we show that by keeping magnesium or zinc concentrations low—but in the range previously shown to

improve bioactive glass sintering [16]—overall ion release can be enhanced and apatite formation improved. Ion release and apatite formation can be increased dramatically for a given magnesium or zinc content in the glass by reducing the glass particle size. Fine glass particles react about as quickly as 45S5 particles of the same size, while additionally providing the release of magnesium or zinc ions in potentially therapeutic concentrations.

4.4 Data availability

Raw data were submitted as an MS Excel file.

Acknowledgements The authors gratefully acknowledge funding by the German Research Foundation (Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG; grant BR4608/3-1). They would also like to thank Ms. Ines Kamp (Applied Geology, Institute of Geosciences, Friedrich Schiller University Jena) for ICP-OES measurements. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Author contributions All experiments were performed by RW and OB and designed by DSB. Results and their effects were discussed by RW, OB and DSB. All authors reviewed the manuscript.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Jones JR, Brauer DS, Hupa L, Greenspan DC. Bioglass and bioactive glasses and their impact on healthcare. *Int J Appl Glass Sci*. 2016;7:423. <https://doi.org/10.1111/ijag.12252>.
- Jones JR. Review of bioactive glass: from Hench to hybrids. *Acta Biomater*. 2013;9:4457. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.08.023>.
- Hoppe A, Güldal NS, Boccaccini AR. A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics. *Biomaterials*. 2011;32:2757. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.01.004>.
- Gentleman E, Stevens MM, Hill RG, Brauer DS. Surface properties and ion release from fluoride-containing bioactive glasses promote osteoblast differentiation and mineralization in vitro. *Acta Biomater*. 2013;9:5771. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.10.043>.
- da Silva JG, Babb R, Salzlechner C, Sharpe PT, Brauer DS, Gentleman E. Optimisation of lithium-substituted bioactive glasses to tailor cell response for hard tissue repair. *J Mater Sci*. 2017;52:8832. <https://doi.org/10.1007/s10853-017-0838-7>.
- Balasubramanian P, Strobel LA, Kneser U, Boccaccini AR. Zinc-containing bioactive glasses for bone regeneration, dental and orthopedic applications. *Biomed Glasses*. 2015;1:51.
- Diba M, Tapia F, Boccaccini AR, Strobel LA. Magnesium-containing bioactive glasses for biomedical applications. *Int J Appl Glass Sci*. 2012;3:221. <https://doi.org/10.1111/J.2041-1294.2012.00095.X>.
- Hsieh HS, Navia JM. Zinc deficiency and bone formation in guinea-pig alveolar implants. *J Nutr*. 1980;110:1581.
- Oner G, Bhaumick B, Bala RM. Effect of zinc deficiency on serum somatomedin levels and skeletal growth in young rats. *Endocrinology*. 1984;114:1860. <https://doi.org/10.1210/endo-114-5-1860>.
- Hartwig A. Role of magnesium in genomic stability. *Mutat Res Fundamental Mol Mechanisms Mutagenesis*. 2001;475:113. [https://doi.org/10.1016/S0027-5107\(01\)00074-4](https://doi.org/10.1016/S0027-5107(01)00074-4).
- Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth*. 1999;83:302. <https://doi.org/10.1093/bja/83.2.302>.
- Underwood E. Trace elements in human and animal nutrition. Academic Press Inc., New York, 1971.
- Shannon RD. Revised effective ionic radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides. *Acta Cryst*. 1976;A32:751. <https://doi.org/10.1107/S0567739476001551>.
- Blochberger M, Hupa L, Brauer DS. Influence of zinc and magnesium substitution on ion release from 45S5 at physiological and acidic pH. *Biomed Glasses*. 2015;1:1–6.
- Mayer I, Schlam R, Featherstone JDB. Magnesium-containing carbonate apatites. *J Inorg Biochem*. 1997;66:1. [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(96\)00145-6](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(96)00145-6).
- Wetzel R, Bartzok O, Hupa L, Brauer DS. Low Mg or Zn substitution for improved thermal properties of Bioglass 45S5. *Mater Lett*. 2019;256:126599. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2019.126599>.
- Fredholm YC, Karpukhina N, Law RV, Hill RG. Strontium containing bioactive glasses: Glass structure and physical properties. *J Non-Cryst Solids*. 2010;356:2546. <https://doi.org/10.1016/j.jnoncrsol.2010.06.078>.
- Kirste G, Brandt-Slowik J, Bocker C, Steinert M, Geiss R, Brauer DS. Effect of chloride ions in Trisbuffer solution on bioactive glass apatite mineralization. *Int J Appl Glass Sci*. 2017;8:438. <https://doi.org/10.1111/ijag.12288>.
- Brückner R, Tylkowski M, Hupa L, Brauer DS. Controlling the ion release from mixed alkali bioactive glasses by varying modifier ionic radii and molar volume. *J Mater Chem B*. 2016;4:3121. <https://doi.org/10.1039/c5tb02426a>.
- Brauer DS. Bioactive glasses—structure and properties. *Angew Chem Int Ed*. 2015;54:4160. <https://doi.org/10.1002/anie.201405310>.
- Blochberger M, Hupa L, Brauer DS. Influence of zinc and magnesium substitution on ion release from Bioglass® 45S5 at physiological and acidic pH. *Biomed Glasses*. 2015;1:93. <https://doi.org/10.1515/bglass-2015-0009>.
- Tilocca A, Cormack AN. The initial stages of bioglass dissolution: a Car-Parrinello molecular-dynamics study of the glass-water interface. *P R Soc A-Math Phys*. 2011;467:2102. <https://doi.org/10.1098/rspa.2010.0519>.
- Zhang D, Hupa M, Hupa L. In situ pH within particle beds of bioactive glasses. *Acta Biomater*. 2008;4:1498. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2008.04.007>.
- Bingel L, Groh D, Karpukhina N, Brauer DS. Influence of dissolution medium pH on ion release and apatite formation of Bioglass® 45S5. *Mater Lett*. 2015;143:279. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2014.12.124>.
- Underwood EJ. Trace elements in human and animal nutrition. New York: Academic Press; 1971.

26. Yamaguchi M, Oishi H, Suketa Y. Stimulatory effect of zinc on bone formation in tissue culture. *Biochem Pharm.* 1987;36:4007.
27. Yamaguchi M, Yamaguchi R. Action of zinc on bone metabolism in rats—increases in alkaline phosphatase activity and DNA content. *Biochem Pharm.* 1986;35:773.
28. Holloway WR, Collier FM, Herbst RE, Hodge JM, Nicholson GC. Osteoblast-mediated effects of zinc on isolated rat osteoclasts: inhibition of bone resorption and enhancement of osteoclast number. *Bone.* 1996;19:137.
29. Gentleman E, Polak JM. Historic and current strategies in bone tissue engineering: do we have a hope in Hench?. *J Mater Sci-Mater M.* 2006;17:1029.
30. Pedone A, Malavasi G, Menziani MC. Computational insight into the effect of CaO/MgO substitution on the structural properties of phospho-silicate bioactive glasses. *J Phys Chem C.* 2009;113:15723. <https://doi.org/10.1021/jp904131t>.
31. Nommeots-Nomm A, Hupa L, Rohanova D, Brauer DS. A review of a cellular immersion tests on bioactive glasses—influence of medium on ion release and apatite formation. *Int J Appl Glass Sci.* 2020. <https://doi.org/10.1111/ijag.15006>.
32. Chen X, Brauer DS, Karpukhina N. et al. ‘Smart’ acid-degradable zinc-releasing silicate glasses. *Mater Lett.* 2014;126:278. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2014.04.009>.
33. Wetzel R, Brauer DS. Apatite formation of substituted Bioglass 45S5: SBF vs. Tris. *Mater Lett.* 2019;257:126760. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2019.126760>.
34. Brauer DS, Karpukhina N, O'Donnell MD, Law RV, Hill RG. Fluoride-containing bioactive glasses: effect of glass design and structure on degradation, pH and apatite formation in simulated body fluid. *Acta Biomater.* 2010;6:3275. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.01.043>.
35. Lu X, Leng Y. Theoretical analysis of calcium phosphate precipitation in simulated body fluid. *Biomaterials.* 2005;26:1097. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.05.034>.
36. Jones JR, Sepulveda P, Hench LL. Dose-dependent behavior of bioactive glass dissolution. *J Biomed Mater Res.* 2001;58:720. <https://doi.org/10.1002/jbm.10053>.
37. Chen X, Karpukhina N, Brauer DS, Hill RG. Novel highly degradable chloride containing bioactive glasses. *Biomed Glasses.* 2015;1:108. <https://doi.org/10.1515/bglass-2015-0010>.

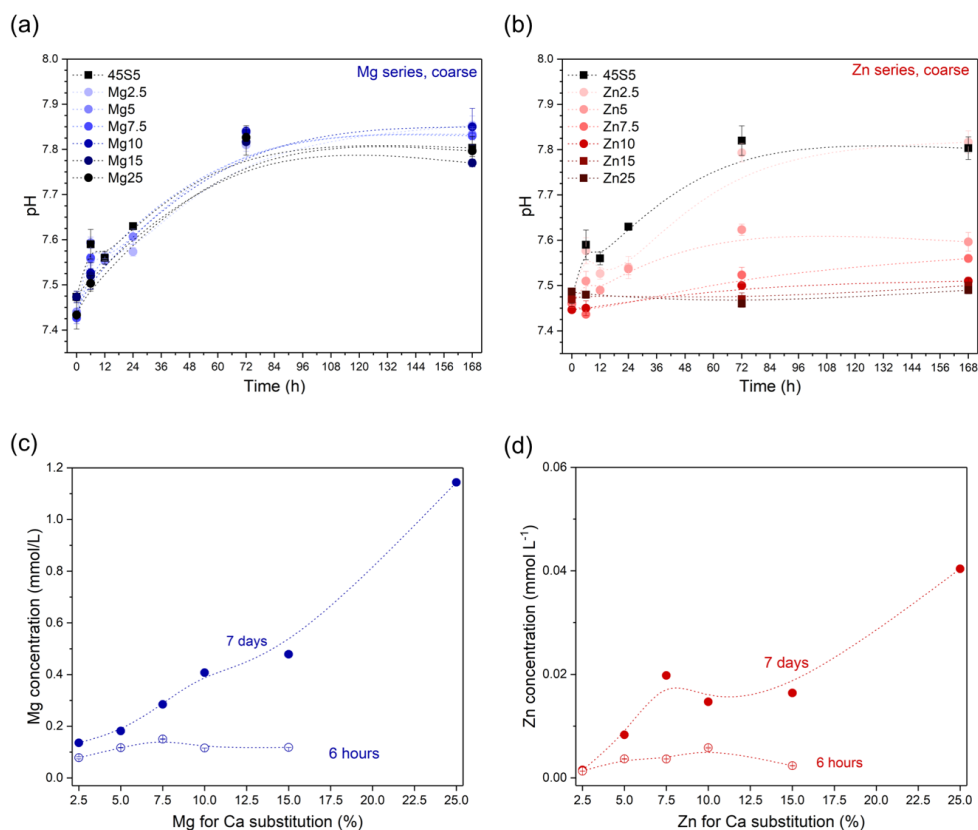
Supplementary Figures

Influence of low amounts of zinc or magnesium substitution on ion release and apatite formation of Bioglass 45S5

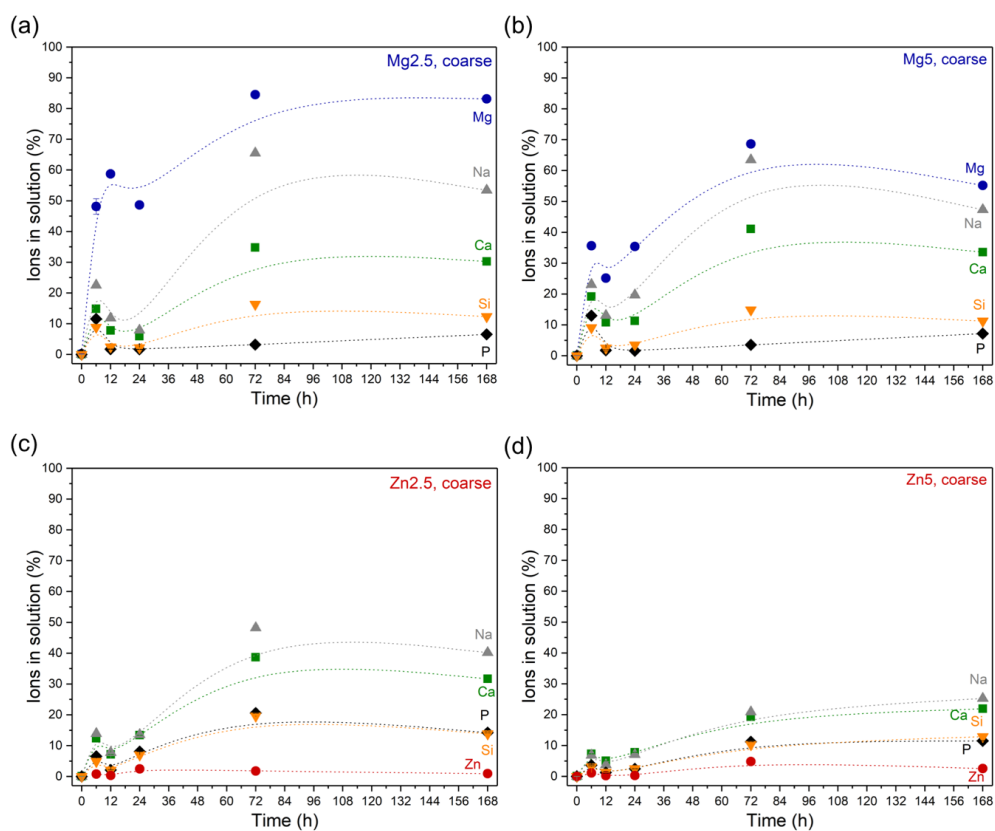
R. Wetzels, O. Bartzok, D.S. Brauer*

Otto Schott Institute of Materials Research, Friedrich Schiller University, Fraunhoferstr. 6,
07743 Jena, Germany

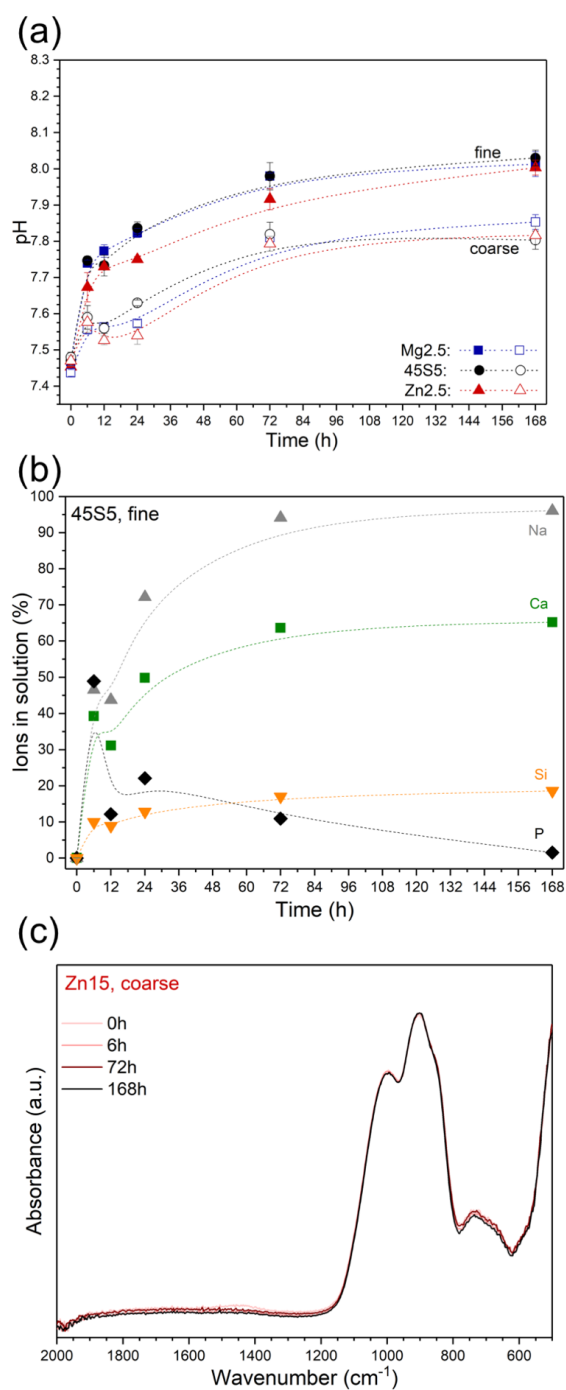
*delia.brauer@uni-jena.de



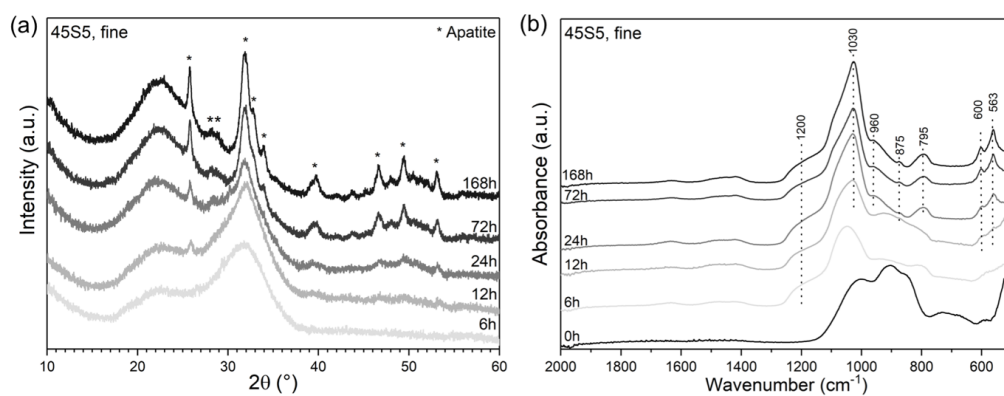
Supplementary Figure S1: (a,b) pH of Tris buffer solution after immersion of coarse glass particles of (a) Mg and (b) Zn substituted glasses over time. (c,d) Absolute (c) magnesium and (d) zinc concentrations in Tris buffer solution during immersion of coarse glass particles.



Supplementary Figure S2: Normalised ion concentrations in Tris buffer solution during immersion of coarse glass particles of (a) Mg2.5, (b) Mg5, (c) Zn2.5 and (d) Zn5.



Supplementary Figure S3: (a) pH of Tris buffer solution over time during immersion of fine or coarse particles of glasses Mg2.5, 45S5 or Zn2.5. (b) Normalised ion concentrations over time during immersion of fine particles of 45S5. (c) ATR-FTIR spectra of glass Zn15 (coarse particles) immersed in Tris buffer solution for up to 7 days.



Supplementary Figure S4: (a) XRD patterns and (b) ATR-FTIR spectra of fine particles of 45S5 after immersion in Tris buffer solution for various time periods.

4.4 Apatite formation of substituted Bioglass 45S5: SBF vs. Tris

R. Wetzel, D.S. Brauer

Materials Letters, 257 (2019) 126760

DOI <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2019.126760>

Immersion experiments in acellular media are a key step in characterising bio-active glass ion release and apatite precipitation. We show that apatite formation of Bioglass 45S5 and two other glasses is delayed in simulated body fluid (SBF) compared to Tris-HCl buffer, likely owing to high magnesium concentrations in SBF. In addition, FTIR and XRD results suggest apatite formed in SBF to be more disordered owing to higher substitution (e.g. by carbonate). 2.5% Zn for Ca substitution reduced ion release, while 2.5% Mg for Ca substitution showed no such effect, but both substitutions delayed apatite formation in either medium.



Contents lists available at ScienceDirect

Materials Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/mlblue

Apatite formation of substituted Bioglass 45S5: SBF vs. Tris

Roland Wetzels, Delia S. Brauer^{*}

Otto-Schott-Institut für Materialforschung, Friedrich-Schiller-Universität, Fraunhoferstr. 6, 07743 Jena, Germany



ARTICLE INFO

Article history:

Received 20 August 2019

Received in revised form 6 September 2019

Accepted 30 September 2019

Available online 30 September 2019

Keywords:

Amorphous materials

Biomaterials

Corrosion

FTIR

Bioactive glass

Dissolution

ABSTRACT

Immersion experiments in acellular media are a key step in characterising bioactive glass ion release and apatite precipitation. We show that apatite formation of Bioglass 45S5 and two other glasses is delayed in simulated body fluid (SBF) compared to Tris-HCl buffer, likely owing to high magnesium concentrations in SBF. In addition, FTIR and XRD results suggest apatite formed in SBF to be more disordered owing to higher substitution (e.g. by carbonate). 2.5% Zn for Ca substitution reduced ion release, while 2.5% Mg for Ca substitution showed no such effect, but both substitutions delayed apatite formation in either medium.

© 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Testing ion release and apatite formation of bioactive glasses (BG) in acellular solutions *in vitro* offers an easy possibility of comparing the reactivity of new BG compositions to standards [1] such as Bioglass 45S5 or S53P4 before embarking on more involved and costly experiments such as cell tests. Traditionally, simulated body fluid (SBF) has been used for acellular immersion tests [2,3]. Simpler solutions such as Tris-HCl buffer [4,5] are interesting for studies of ion release kinetics or investigating early time points of ion release, as they do not contain ions present in the glass such as silicon, phosphate, calcium, sodium or other metal cations. SBF was designed to mimic the composition of blood plasma (omitting any organic components), and it thus contains large concentrations of phosphate and calcium ions. It is supersaturated with respect to apatite [6], and slight changes in pH or composition can cause precipitation. Therefore, even phosphate-free BG form an apatite surface layer here [7]. In Tris-HCl, by contrast, ions required for apatite formation first need to be released from the BG. This can be expected to result in slower apatite formation in Tris-HCl than in SBF. The aim of this study was therefore the direct comparison of Tris-HCl and SBF with regard to apatite formation of BG. In addition to the well-known 45S5 composition, two BG containing low concentrations of either zinc or magnesium were included.

2. Experimental

Bioglass 45S5 and two BG (Mg2.5 and Zn2.5) where 2.5% of CaO was replaced by MgO or ZnO (46.1 SiO₂-2.6 P₂O₅-26.3 CaO-24.3Na₂O-0.7 MgO/ZnO; mol%) were prepared by a melt-quench route as described earlier [8]. 75 mg BG powder was stored in 50 mL of either Tris-HCl [5] or SBF (SBF10 [9]) for up to 7 days as described previously [5] and were afterwards characterised by infrared spectroscopy (FTIR) and powder X-ray diffraction (XRD). pH and ion concentration were measured as shown previously [5].

3. Results & discussion

During immersion, all BG showed the typical pH rise in each medium from 6 h (Fig. 1), caused by ion exchange between BG and aqueous solution, as modifier cations from the BG are replaced by protons from the solution. pH changes can thus be interpreted as describing the sum of ion exchange having occurred [10].

We have shown that zinc for calcium substitution in BG significantly reduces ion release in Tris-HCl, while the effect of magnesium substitution was significantly less [11]. Despite the lower substitution here (2.5%) compared to ≥25% in our previous study, we still see indications of this effect. Zn2.5 gave the lowest pH increase in both media, particularly noticeable in SBF. This shows that ion exchange (and thus release) was lower for Zn2.5 than the other two BG. However, at the latest time point (1 week) pH

^{*} Corresponding author.

E-mail address: delia.brauer@uni-jena.de (D.S. Brauer).

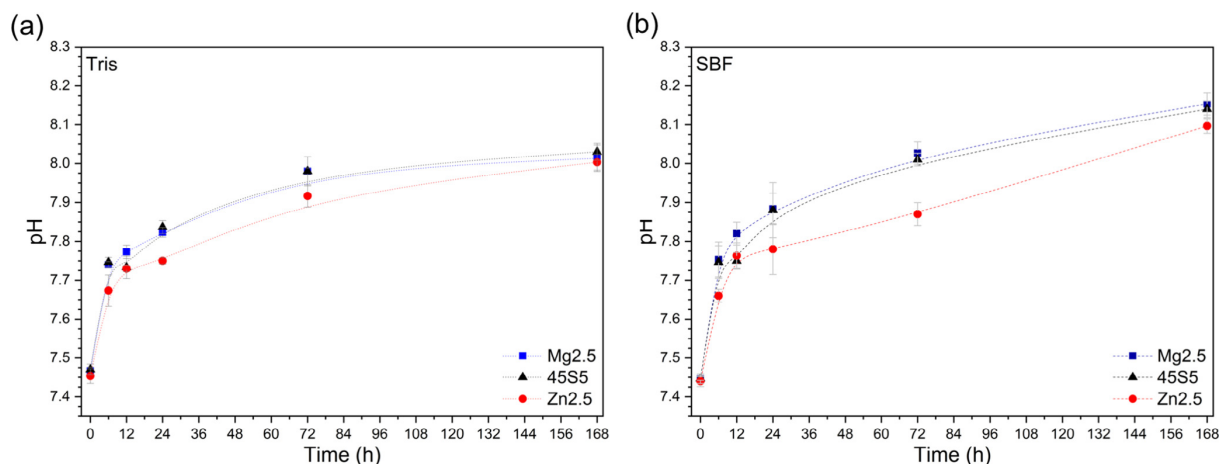


Fig. 1. pH over time for glass powders stored in (a) Tris-HCl or (b) SBF for up to 7 days.

of all BG were more comparable, suggesting that Zn2.5 ion release caught up.

Molar volume decrease owing to smaller ionic radii has been shown to reduce ion release from BG [12]; however, owing to low substitution, molar volume remained relatively constant here (45S5: 22.67 ± 0.08 ; Zn2.5: 22.72 ± 0.14 ; Mg2.5: 22.70 ± 0.08 ; cm^3/mol) and cannot be the main cause of differences in ion release. The effect of Zn^{2+} can possibly be explained by its smaller ionic radius (0.60 Å, 4-fold coordination [13]) compared to Ca^{2+} (1.0 Å, 6-fold [13]), resulting in a larger field strength for zinc than for calcium [14]. This larger field strength can be expected to reduce ion mobility [15] and ion release. However, Mg^{2+} and Zn^{2+} have nearly identical ionic radii (0.57 Å, 4-fold [13]), and their field strengths are very similar [14] and, thus, cannot explain the differences in ion release observed. We previously suggested that zinc enters the silicate network [11,16], acting as an intermediate cation similar to aluminium ions in aluminosilicate glasses [17], while magnesium acts more like a typical modifier [11]. This will require detailed structural analyses, however.

FTIR spectra (Fig. 2) and XRD patterns (Fig. 3) show differences in the onset of apatite formation with medium (Tris-HCl vs. SBF). During immersion in Tris-HCl, phosphate is usually the limiting factor for apatite formation [18], i.e. phosphate gets depleted before calcium. This often results in formation of other crystal phases, e.g. carbonates [19]. Despite the higher phosphate concentration in SBF compared to Tris-HCl (1 vs. <0.3 mmol/L), apatite formation was consistently slower in SBF than in Tris. The following main features were considered for detecting apatite: the split band at 600 and 563 cm^{-1} and a narrow band at 1025 cm^{-1} in FTIR and the main reflexes at 25.9 (40%), 31.8 (100%), 32.2, 32.9 (both 60%) and 34°2 θ (25%) in XRD (JCPDS 00-009-0432). 45S5 formed apatite fastest, with FTIR apatite features appearing at 12 h in Tris-HCl and 72 h in SBF and XRD features at 24 h (Tris-HCl) and 72 h (SBF). Mg2.5 showed apatite features at 24 h in Tris-HCl and at 72 h in SBF (both FTIR and XRD). Zn2.5 showed them at 24 h in Tris-HCl but no features were unambiguously detected in SBF before 168 h (1 week). Mg^{2+} and Zn^{2+} can be incorporated into the apatite lattice in low concentrations only [20,21], owing to smaller ionic radii compared to Ca^{2+} , and both inhibit apatite

crystallisation [22]. This may also be the reason for the slower apatite formation in SBF, as it contains Mg^{2+} ions (1 mmol/L) [9]. Apatite formation of 45S5 in SBF occurred later than of Mg2.5 in Tris-HCl, owing to lower Mg^{2+} concentrations (0.10–0.16 mmol/L from 6 h to 168 h).

XRD patterns show more detailed features after Tris-HCl than SBF, suggesting that a more ordered apatite formed in Tris-HCl. This was confirmed by FTIR, which shows pronounced carbonate bands at 1413 and 1479 cm^{-1} after SBF, indicating B-type carbonate substitution [23], owing to high carbonate concentrations in SBF (10 mmol/L [9]). An earlier study showed the opposite [24], which may be explained by a different pH in Tris-HCl ($\text{pH}_0 = 8$) and a slightly different SBF formulation (based on Kokubo [25]).

FTIR also shows differences in the non-bridging oxygen bands at (904 and 853 cm^{-1}), which are directly related to ion release. For all BG, this bands disappeared later in SBF than in Tris-HCl, showing that ion release was impeded in SBF, most likely owing to high total ion concentrations.

Mg^{2+} and Zn^{2+} concentrations in Tris-HCl here (72 h: Mg 0.16 mmol/L, Zn 0.0012 mmol/L) were much lower than in our previous study (72 h: Mg 1.0 mmol/L, Zn 0.03 mmol/L [11], both 25% substitution), showing that absolute concentrations in solution can be tailored via BG composition to achieve concentrations within a specific therapeutic window [26,27]. Lower zinc than magnesium concentrations were possibly caused by their different structural role in the BG affecting the release mechanism, as discussed above.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgements

The authors would like to thank Dr Samha El Shabrawy for help with glass synthesis and Mrs. Steffi Ebbinghaus for XRD

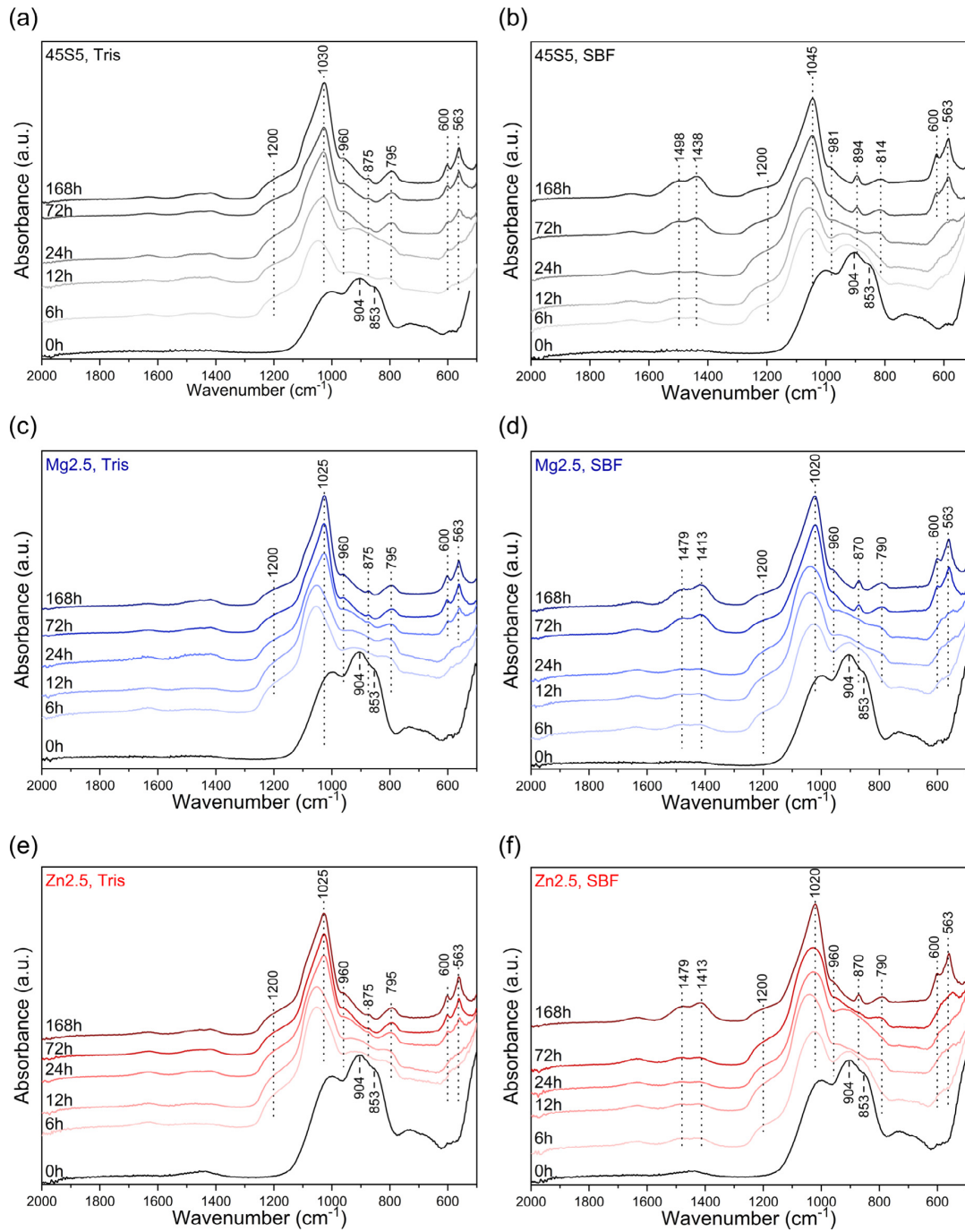


Fig. 2. FTIR spectra of BG treated in (a,c,e) Tris-HCl or (b,d,f) SBF for various time points: (a,b) 45S5, (c,d) Mg2.5, (e,f) Zn2.5.

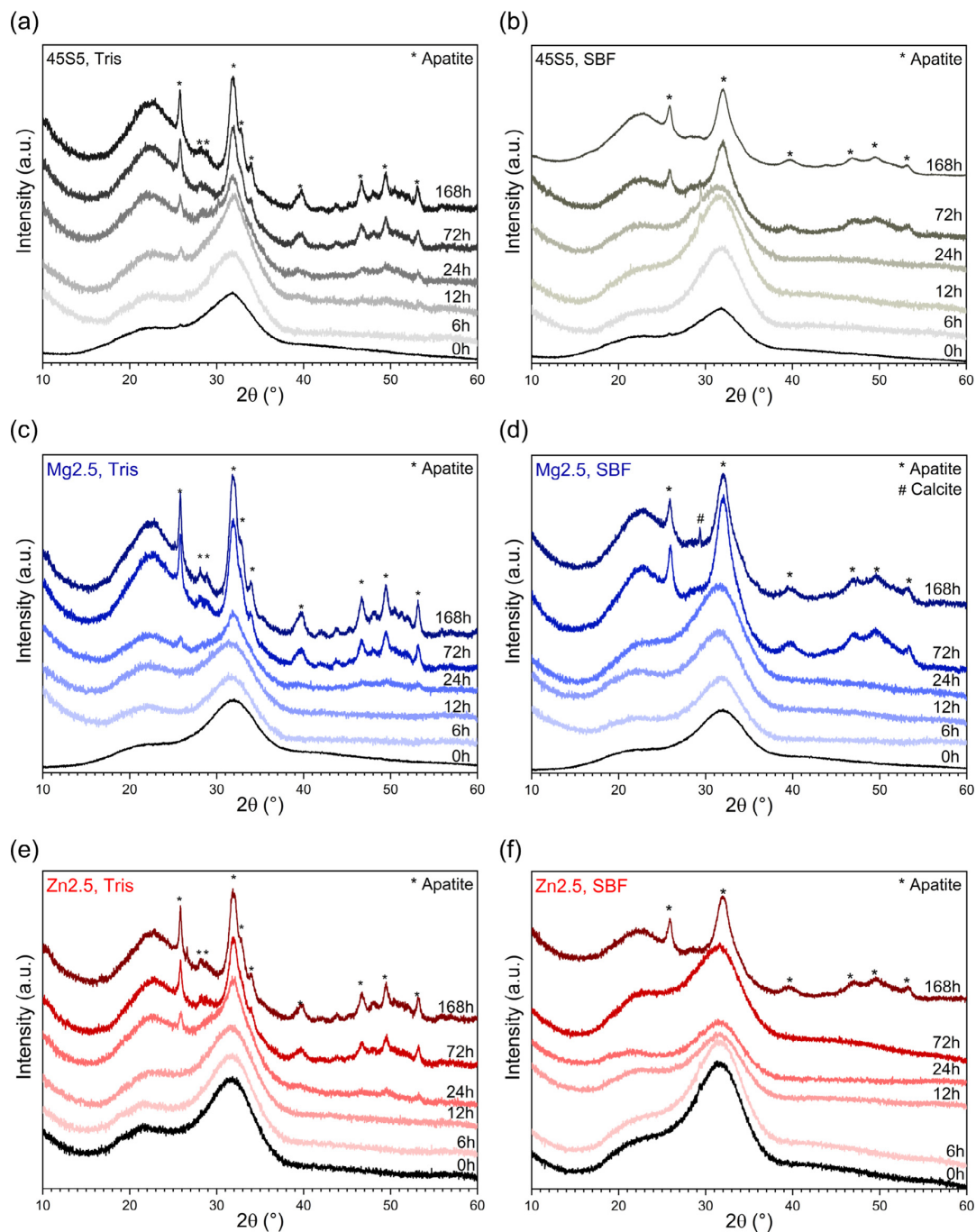


Fig. 3. XRD patterns of BG treated in (a,c,e) Tris-HCl or (b,d,f) SBF for various time points: (a,b) 45S5, (c,d) Mg2.5, (e,f) Zn2.5.

measurements. The authors gratefully acknowledge funding by the German Research Foundation (DFG, grant BR 4608/3-1).

References

- [1] J.R. Jones, D.S. Brauer, L. Hupa, D.C. Greenspan, Bioglass and bioactive glasses and their impact on healthcare, *Int. J. Appl. Glass Sci.* 7 (2016) 423–434.
- [2] T. Kokubo, H. Kushitani, S. Sakka, T. Kitsugi, T. Yamamuro, Solutions able to reproduce *in vivo* surface-structure changes in bioactive glass-ceramic A-W, *J. Biomed. Mater. Res.* 24 (1990) 721–734.
- [3] A.L.B. Maçon, T.B. Kim, E.M. Valliant, K. Goetschius, R.K. Brow, D.E. Day, et al., A unified *in vitro* evaluation for apatite-forming ability of bioactive glasses and their variants, *J. Mater. Sci.-Mater. M* 26 (2015) 115.
- [4] S. Fagerlund, L. Hupa, M. Hupa, Dissolution patterns of biocompatible glasses in 2-amino-2-hydroxymethyl-propane-1,3-diol (Tris) buffer, *Acta Biomater.* 9 (2013) 5400–5410.
- [5] G. Kirste, J. Brandt-Slowik, C. Bocker, M. Steinert, R. Geiss, D.S. Brauer, Effect of chloride ions in Tris buffer solution on bioactive glass apatite mineralization, *Int. J. Appl. Glass Sci.* 8 (2017) 438–449.
- [6] M. Bohner, J. Lemaitre, Can bioactivity be tested *in vitro* with SBF solution?, *Biomaterials* 30 (2009) 2175–2179.

- [7] S. Fujibayashi, M. Neo, H.M. Kim, T. Kokubo, T. Nakamura, A comparative study between *in vivo* bone ingrowth and *in vitro* apatite formation on Na₂O-CaO-SiO₂ glasses, *Biomaterials* 24 (2003) 1349–1356.
- [8] M. Blochberger, L. Hupa, D.S. Brauer, Influence of zinc and magnesium substitution on ion release from 45S5 at physiological and acidic pH, *Biomed. Glass.* 1 (2015).
- [9] A. Helebrant, L. Jonášová, L. Šanda, The influence of simulated body fluid composition on carbonated hydroxyapatite formation, *Ceram-Silikaty* 46 (2002) 9–14.
- [10] L. Bingel, D. Groh, N. Karpukhina, D.S. Brauer, Influence of dissolution medium pH on ion release and apatite formation of Bioglass® 45S5, *Mater. Lett.* 143 (2015) 279–282.
- [11] M. Blochberger, L. Hupa, D.S. Brauer, Influence of zinc and magnesium substitution on ion release from Bioglass® 45S5 at physiological and acidic pH, *Biomed. Glass.* 1 (2015) 93–107.
- [12] R. Brückner, M. Tylkowski, L. Hupa, D.S. Brauer, Controlling the ion release from mixed alkali bioactive glasses by varying modifier ionic radii and molar volume, *J. Mater. Chem. B* 4 (2016) 3121–3134.
- [13] R.D. Shannon, Revised effective ionic radii and systematic studies of interatomic distances in halides and chalcogenides, *Acta Cryst.* A32 (1976) 751–767.
- [14] A. Dietzel, The cation field strengths and their relation to devitrifying processes, to compound formation and to the melting points of silicates, *Z. Elektrochem.* 48 (1942) 9–23.
- [15] A.K. Varshneya, *Fundamentals of inorganic glasses*, second ed., Society of Glass Technology, Sheffield, UK, 2013.
- [16] X. Chen, D.S. Brauer, N. Karpukhina, R.D. Waite, M. Barry, I.J. McKay, et al., 'Smart' acid-degradable zinc-releasing silicate glasses, *Mater. Lett.* 126 (2014) 278–280.
- [17] B. Mysen, P. Richet, *Silicate Glasses and Melts. Properties and Structure*, Elsevier, Amsterdam, 2005.
- [18] M. Mneimne, R.G. Hill, A.J. Bushby, D.S. Brauer, High phosphate content significantly increases apatite formation of fluoride-containing bioactive glasses, *Acta Biomater.* 7 (2011) 1827–1834.
- [19] M. Mozafari, S. Banijamali, F. Baines, S. Kargozar, R.G. Hill, Calcium carbonate: Adored and ignored in bioactivity assessment, *Acta Biomater.* 91 (2019) 35–47.
- [20] I. Mayer, F. Apfelbaum, J.D.B. Featherstone, Zinc ions in synthetic carbonated hydroxyapatites, *Arch. Oral Biol.* 39 (1994) 87–90.
- [21] I. Mayer, R. Schlam, J.D.B. Featherstone, Magnesium-containing carbonate apatites, *J. Inorg. Biochem.* 66 (1997) 1–6.
- [22] N. Kanzaki, K. Onuma, G. Treboux, S. Tsutsumi, A. Ito, Inhibitory effect of magnesium and zinc on crystallization kinetics of hydroxyapatite (0001) face, *J. Phys. Chem. B* 104 (2000) 4189–4194.
- [23] R.Z. LeGeros, O.R. Trautz, E. Klein, J.P. LeGeros, Two types of carbonate substitution in the apatite structure, *Experientia* 25 (1969) 5–7.
- [24] D. Bellucci, G. Bolelli, V. Cannillo, A. Cattini, A. Sola, In situ Raman spectroscopy investigation of bioactive glass reactivity: Simulated body fluid solution vs TRIS-buffered solution, *Mater. Charact.* 62 (2011) 1021–1028.
- [25] T. Kokubo, H. Takadama, How useful is SBF in predicting *in vivo* bone bioactivity?, *Biomaterials* 27 (2006) 2907–2915.
- [26] M. Diba, F. Tapia, A.R. Boccaccini, L.A. Strobel, Magnesium-containing bioactive glasses for biomedical applications, *Int. J. Appl. Glass. Sci.* 3 (2012) 221–253.
- [27] P. Balasubramanian, L.A. Strobel, U. Kneser, A.R. Boccaccini, Zinc-containing bioactive glasses for bone regeneration, dental and orthopedic applications, *Biomed. Glass.* 1 (2015) 51–69.

4.5 Glass ionomer bone cements based on magnesium-containing bioactive glass

R. Wetzel, L. Hupa, D.S. Brauer

Biomedical Glasses, 5 (2019) 1-12

DOI <https://doi.org/10.1515/bglass-2019-0001>

Glass ionomer cements (GIC) are used in restorative dentistry and their properties (low heat during setting, adhesion to mineralised tissue and surgical metals) make them of great interest for bone applications. However, dental GIC are based on aluminium-containing glasses, and the resulting release of aluminium ions from the cements needs to be avoided for applications as bone cements. Replacing aluminium ions in glasses for use in glass ionomer cements is challenging, as aluminium ions play a critical role in the required glass degradation by acid attack as well as in GIC mechanical stability. Magnesium ions have been used as an alternative for aluminium in the glass component, but so far no systematic study has looked into the actual role of magnesium ions. The aim of the present study is therefore the systematic comparison of the effect of magnesium ions compared to calcium ions in GIC glasses. It is shown that by partially substituting MgO for CaO in simple $\text{SiO}_2\text{-CaO-CaF}_2$ glasses, ion release from the glass and, subsequently, GIC setting behaviour can be adjusted. Magnesium ions act as typical network modifiers here but owing to their larger field strength compared to calcium ions reduce ion release from the glasses significantly. By choosing an optimum ratio of magnesium and calcium ions in the glass, GIC setting and subsequently compressive strength can be controlled.



Research Article

Roland Wetzel, Leena Hupa, and Delia S. Brauer*

Glass ionomer bone cements based on magnesium-containing bioactive glasses

<https://doi.org/10.1515/bglass-2019-0001>

Received Sep 25, 2018; revised Dec 16, 2018; accepted Jan 14, 2019

Abstract: Glass ionomer cements (GIC) are used in restorative dentistry and their properties (low heat during setting, adhesion to mineralised tissue and surgical metals) make them of great interest for bone applications. However, dental GIC are based on aluminium-containing glasses, and the resulting release of aluminium ions from the cements needs to be avoided for applications as bone cements. Replacing aluminium ions in glasses for use in glass ionomer cements is challenging, as aluminium ions play a critical role in the required glass degradation by acid attack as well as in GIC mechanical stability. Magnesium ions have been used as an alternative for aluminium in the glass component, but so far no systematic study has looked into the actual role of magnesium ions. The aim of the present study is therefore the systematic comparison of the effect of magnesium ions compared to calcium ions in GIC glasses. It is shown that by partially substituting MgO for CaO in simple SiO_2 -CaO- CaF_2 glasses, ion release from the glass and, subsequently, GIC setting behaviour can be adjusted. Magnesium ions act as typical network modifiers here but owing to their larger field strength compared to calcium ions reduce ion release from the glasses significantly. By choosing an optimum ratio of magnesium and calcium ions in the glass, GIC setting and subsequently compressive strength can be controlled.

Keywords: bioactive glasses; magnesium; dissolution; continuous flow; glass ionomer cement

1 Introduction

Cements for prosthetic stabilisation or spinal corrective surgeries (vertebroplasty, kyphoplasty) typically consist of polymethylmethacrylate [1, 2]. They exhibit a number of drawbacks which include high curing temperatures or the presence of unreacted and toxic methacrylic acid monomers. They also do not bind to bone and are held in place by mechanical interlocking only [2–6]. As a result, there is a demand for alternative non-toxic cements with bone bonding capability.

Glass ionomer cements (GIC) have been used in restorative dentistry as filler or luting materials for decades [7, 8]. They are formed by an acid-base reaction between a polymeric acid and an acid-degradable fluoro-aluminosilicate glass [9]. Owing to their direct adhesion to mineralised tissue these cements have aroused interest as bone cements. However, while Al^{3+} ions play a key role in cement setting, stability and performance, they are known to be neurotoxic [10] and impede bone mineralisation [11–13]. Bioactive glasses may present an alternative to these aluminosilicate glasses owing to their fast ion release when in contact with aqueous solutions [14–16].

Efforts to substitute Al^{3+} ions with other multivalent ions, e.g. $\text{Fe}^{2+/3+}$ or Zn^{2+} , have already been reported but the resulting cements exhibited drawbacks regarding cement stability or even cell toxicity [17–19]. By contrast, studies showed that GIC formed using Mg-containing glasses revealed more promising properties [17, 20, 21]. Magnesium is an important element found e.g. in bone apatite. In addition, it is necessary in preventing osteoporosis [22, 23].

The aim of this study was to investigate the effect of MgO for CaO substitution on glass properties and particularly on GIC formation and properties.

***Corresponding Author: Delia S. Brauer:** Otto Schott Institute of Materials Research, Friedrich Schiller University, Fraunhoferstr. 6, 07743 Jena, Germany; Email: delia.brauer@uni-jena.de; Tel.: +49-3641-948510

Roland Wetzel: Otto Schott Institute of Materials Research, Friedrich Schiller University, Fraunhoferstr. 6, 07743 Jena, Germany

Leena Hupa: Johan Gadolin Process Chemistry Centre, Åbo Akademi University, Piispankatu 8, 20500 Turku, Finland

Open Access. © 2019 R. Wetzel *et al.*, published by De Gruyter.



This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0

License

Bereitgestellt von | Thueringer Universitaets- und Landesbibliothek Jena
Angemeldet
Heruntergeladen am | 21.06.19 08:41

2 Materials and methods

2.1 Glass synthesis and basic characterisation

A series of glasses in the system SiO_2 -CaO-MgO- CaF_2 was prepared via a melt-quench route by replacing one third (glass 15Mg) or two thirds (glass 30Mg) of CaO with MgO (Table 1). Mixtures of SiO_2 , CaCO_3 , CaF_2 and MgCO_3 were sintered together in a platinum crucible at 1400°C using an inductively heated furnace and afterwards melted at 1500°C for 1 hour. To prevent crystallisation the melts were rapidly quenched in water. Glass powders were prepared using ball milling (KM1, Janetzki, milling time 30 min) and sieving with analytical sieves to obtain fine ($\leq 38\ \mu\text{m}$) or coarse ($38\ \mu\text{m} \leq x \leq 63\ \mu\text{m}$) powders.

Glass monoliths were prepared by re-melting the glass frits at 1500°C . The melt was then cast into brass moulds, which for annealing were placed into a pre-heated furnace set to 30 K below the glass transition temperature (T_g). Glasses were cooled down to room temperature in the switched-off furnace overnight. Compositions of prepared glasses were analysed using energy-dispersive X-ray spectroscopy (EDX; JOEL JSM-7001F scanning electron microscope equipped with an EDAX Trident analysing system) on polished monoliths. Glass density was measured using helium pycnometry (AccuPyc 1330-1000, Micromeritics GmbH). Furthermore, the molar volume (V_m) of the glass series was calculated as described previously [24]. Glass powders were characterised by powder X-ray diffraction (XRD; D5000, Siemens) and attenuated total reflectance Fourier transform infrared spectroscopy (ATR-FTIR; Frontier IR/NIR, Perkin Elmer; ATR sample holder, Specac). In addition, particle size distribution of fine and coarse powder was determined by dynamic light scattering (DLS; Malvern Mastersizer 2000 equipped with HYDRO 2000S module).

2.2 Glass thermal analysis and crystallisation

Glass transition temperature (T_g) and crystallisation peak temperature (T_x) were determined by differential thermal analysis (DTA; in-house made device, heating rate: $10\ \text{K min}^{-1}$) using fine glass powder.

Dilatometry (DIL 402 PC, Netzsch, heating rate: $5\ \text{K min}^{-1}$; measurements performed on glass rods 5 mm in diameter and 20 mm in length) was used to determine T_g ,

the dilatometric softening point (T_d) and the thermal expansion coefficient (α ; temperature range 100 to 400°C).

Fine glass particles were heated in a furnace (LT3/11/B410, Nabertherm GmbH, Lilienthal, Germany) to T_x , and the temperature was held constant for either 10 min or 3 hours before switching off the furnace and leaving the samples to cool down in the furnace over night. Samples were analysed by powder X-ray diffraction (Miniflex 300, Rigaku Corporation, Tokio, Japan; Cu $K\alpha$, 30 kV, 20 mA, $5\text{--}75^\circ 2\theta$).

Table 1: Nominal and analysed (in brackets) glass composition (mol%).

	SiO_2	CaO	MgO	CaF_2
0Mg	45 (42.05 ± 1.54)	45 (47.18 ± 3.46)	0 -	10 (10.77 ± 1.41)
15Mg	45 (43.76 ± 1.53)	30 (31.55 ± 2.42)	15 (15.27 ± 0.76)	10 (9.41 ± 1.14)
30Mg	45 (43.64 ± 1.59)	15 (16.79 ± 2.38)	30 (29.09 ± 1.32)	10 (10.45 ± 1.32)

2.3 Static and dynamic dissolution experiments

For static dissolution tests 75 mg of coarse glass powder was immersed in 50 mL cell culture medium (Minimum Essential Medium Eagle M4526, Sigma-Aldrich) at 37°C for either 24 hours or 7 days. Glass powders were analysed using ATR-FTIR after each immersion time point.

Early stage ion release was investigated by dynamic dissolution experiments, where a dynamic flow cell was connected to an inductively coupled plasma optical emission spectrometer (Optima 5300 DV, Perkin Elmer) as described previously [25–27]. The flow cell contained glass powder (200 to 245 mg; normalised to 243 mg) with a grain size between 315 and $500\ \mu\text{m}$. Random packing was assumed. On-line measurement and experimental set-up are shown in detail elsewhere [25, 27, 28].

2.4 GIC preparation

GICs were prepared by weighing and hand mixing glass powder and poly(vinylphosphonic acid-co-acrylic acid)

(PVPA-co-PAA; 40 wt% copolymer solution, weight average of chain length between 40 and 70 kDa according to manufacturer, First Scientific Dental GmbH). A glass to polymer ratio of 1:3 by weight was used to form cements. The amount of Mg containing glasses was adjusted owing to lower molecular weight of Mg compared to Ca. After mixing, the cement was filled into PTFE moulds (7 mm in height, 4 mm in diameter) and set for 1 hour at 37°C. Samples were stored for up to 28 days either inside the mould, in deionised water or in 100% relative humidity (rH) as described elsewhere [21].

2.5 GIC setting rate and mechanical testing

Changes in cement structure during setting were analysed using ATR-FTIR. Spectra were acquired every 60 seconds for the first 10 minutes, every 150 seconds for the following 10 minutes and one spectrum at 25 minutes. The ratio of the peak heights of the carboxylate band at 1550 cm⁻¹ and the carboxyl band at 1700 cm⁻¹ were calculated to characterise the setting rate of the different cement compositions [29–33].

For mechanical testing, specimens were stored for 1 day either inside the PTFE mould at 37°C or for 1 hour inside the mould followed by 23 hours in either deionised water or at 100% rH (both at 37°C). For longer term studies, after storage in the PTFE mould for 1 hour, samples were stored in deionised water at 37°C for either 6 days 23 hours (“7 days”) or 27 days 23 hours (“28 days”) before mechanical testing. GIC specimens for mechanical testing were prepared using fine or coarse powder as described above. Compressive strength was measured using a universal testing machine (Z005, Zwick/Roell) with a cross-head speed of 1 mm min⁻¹. Kolmogorov-Smirnov test ($p = 0.05$) was performed on compressive strength results to test for normal distribution of the data. Results were analysed by one-way ANOVA followed by Tukey test ($p < 0.05$; $n = 8$).

3 Results

3.1 Glass formation

Prepared glasses (monoliths and frit) were clear, and XRD patterns only showed amorphous halos indicating the amorphous state of the glasses (results not shown). Results of EDX analyses of different glass compositions are shown in Table 1. No significant amounts of fluoride were

lost during melting. Substitution of MgO for CaO resulted in a decrease in density and molar volume (Figure 1).

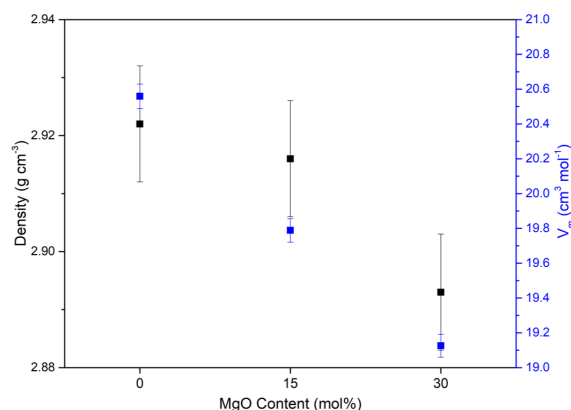


Figure 1: Density and molar volume (V_m , blue, right axis) of the glasses.

Results of particle size distribution measurements for fine and coarse glass powder are shown in Table 2. No significant variation with glass composition was observed.

Table 2: Glass particle size distribution: cumulative volume percentage (D10, D50, D90, in μm) for fine and coarse powder.

Glass		D10	D50	D90
0Mg	fine	2.4	13.3	30.7
	coarse	8.8	31.4	81.8
15Mg	fine	1.8	11.1	27.1
	coarse	4.1	34.5	79.5
30Mg	fine	2.0	11.7	28.1
	coarse	4.1	34.5	79.5

3.2 Thermal analysis and crystallisation

The DTA curve (Figure 2a) of the Mg-free glass MgO showed two overlapping broad crystallisation peaks (T_x) between 800 and 850°C. With increasing MgO substitution, T_x moved to lower temperatures (Figure 2b), the second crystallisation peak became narrower and increased significantly in intensity. Parallel to that, the intensity of the first crystallisation peak decreased markedly. The two Mg-containing glasses showed liquidus temperatures between 1000 and 1100°C, while no such effect was observed for glass 0Mg in the temperature range studied here. Liq-

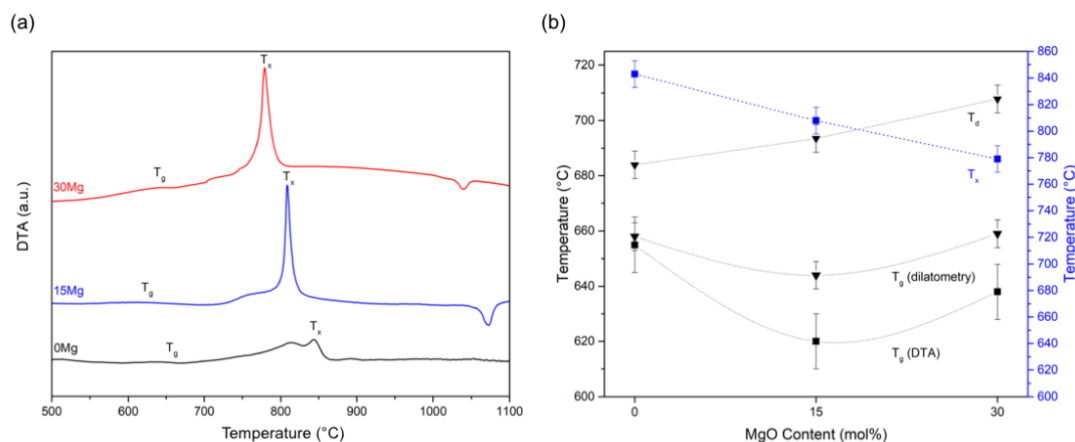


Figure 2: Thermal analysis: (a) DTA curves and (b) T_g and T_d determined by dilatometry as well as T_g and T_x (blue, right axis) determined by DTA. Lines are visual guides only.

uidus temperature also shifted to lower temperatures with increasing MgO substitution.

Glass transition temperature (T_g) went through a minimum with increasing MgO substitution. From 0Mg to 15Mg T_g decreased from 655°C to 620°C, while a further increase in MgO substitution resulted in a T_g of 638°C (glass 30Mg; Figure 2b). The dilatometric softening point (T_d), by contrast, increased with increasing MgO substitution, while the thermal expansion coefficient showed non-continuous change: 0Mg had an α of $(10.24 \pm 0.01) \times 10^{-6} \text{ K}^{-1}$, for 15Mg it was $(11.01 \pm 0.01) \times 10^{-6} \text{ K}^{-1}$ and for 30Mg $(9.06 \pm 0.01) \times 10^{-6} \text{ K}^{-1}$.

Heat treatment at T_x for 10 minutes resulted in crystallisation of glasses 0Mg and 15Mg, with cuspidine ($\text{Ca}_4\text{Si}_2\text{O}_7\text{F}_2$) being the main crystal phase (Figure 3). Results for glass 30Mg, by contrast, did not show any presence of crystalline phases. Longer heat treatment for 3 hours resulted in additional phases appearing for glasses 0Mg (wollastonite, CaSiO_3) and 15Mg (diopside, $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6$) while glass 30Mg crystallised to diopside.

3.3 Static dissolution experiments

Glass powders were stored in phosphate-containing cell culture medium to investigate potential apatite formation. ATR-FTIR spectra (Figure 4) of untreated glasses showed a non-bridging oxygen band (930 cm^{-1}) as well as a lower intensity bridging oxygen band (1040 cm^{-1}) [34]. The intensity of the non-bridging oxygen band decreased and disappeared almost completely with immersion time in the culture medium. A broad shoulder appeared between

560 and 600 cm^{-1} at 1 day for all glasses, indicating the formation of an amorphous calcium phosphate surface layer [35]. At 7 days a broad PO vibration band appeared around 1100 cm^{-1} [36]. The characteristic split band for crystalline calcium orthophosphates at 560 and 600 cm^{-1} were not detected in the time frame studied here [37].

3.4 Dynamic dissolution experiments

Results of dynamic dissolution experiments (Figure 5) were normalised to the amount of each ion present in the untreated glass. While the modifier ion release ($\text{Ca} + \text{Mg}$) was comparable for glasses 0Mg and 15Mg (Figure 5a,b), it decreased dramatically for higher MgO substitution, i.e. for glass 30Mg (Figure 5c). The concentration of silicon species in solution, however, decreased continuously with MgO substitution in the glass.

3.5 GIC setting behaviour

Changes in the chemical structure of the cements during setting were followed by ATR-FTIR (Figure 6). As an example, spectra of the cement formed from 15Mg and PVPA-co-PAA are shown in Figure 6a. Over time, the band corresponding to carboxyl groups (COOH ; 1700 cm^{-1}) decreased significantly in intensity whereas the intensity of the carboxylate band (COO^- ; 1700 cm^{-1}) increased. Calculating the ratio of peak heights of these two bands (COO^-/COOH , Figure 6b) can provide information about the setting rate of the cements [30]. Cements formed from glass 0Mg showed the steepest slope at early time points (up to about 3 min),

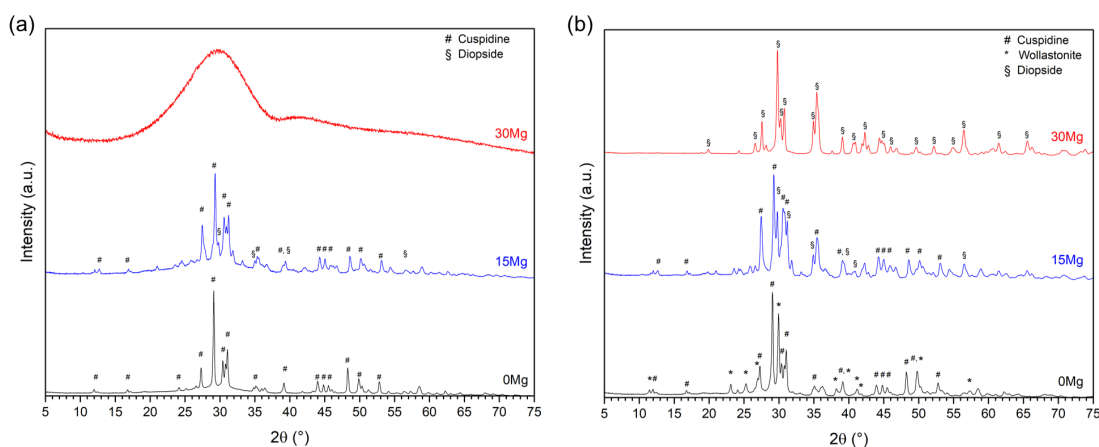


Figure 3: XRD patterns of glasses treated at T_x for (a) 10 minutes or (b) 3 hours.

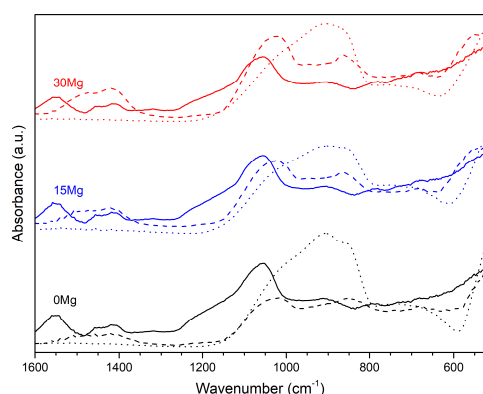


Figure 4: FTIR spectra for untreated glasses (dotted line) and for glasses stored in cell culture medium for 1 day (dashed line) or 7 days (continuous line).

while with increasing MgO substitution the slope became less steep. This indicates a slower conversion from COOH to COO⁻, i.e. a slower increase in ratio COO⁻/COOH. In addition, changing the glass composition also delayed the time until the ratio of COO⁻/COOH bands reached a constant value. However, by about 25 min all GIC showed a ratio of about 2.5.

3.6 GIC mechanical properties

Compressive strength measurements showed normal distribution. Results are presented as box-whisker plots to show a comprehensive overview of the data distribution, i.e. median, interquartile data range (corresponding to data points between the 25% and 75% quartile), mean and

outliers. The whiskers represent 1.5 times the interquartile range or the maximum or minimum values if they are lying within this range.

Mechanical testing (Figure 7) revealed an influence of glass composition on GIC compressive strength. Cements prepared from glass 15Mg gave significantly higher compressive strengths than those prepared from either glass 0Mg or glass 30Mg. Results for cements prepared from glasses 0Mg and 30Mg were comparable. This trend was observed for all storage conditions studied here.

A reduction in glass particle size led to an increase in compressive strength for all cements (Figure 7a). Maximum compressive strength obtained for GIC increased from 5.28 to 7.59 MPa (Mg0), from 9 to 11.51 MPa (Mg15) and from 5.04 to 6.8 MPa (Mg30). Variation in storage time in deionised water showed no significant changes in compressive strength between 1, 7 or 28 days for any of the cements (Figure 7b).

The effect of variations in storage medium is shown in Figure 7c; all cements exhibited the same trend of compressive strength with variation of storage medium: highest strengths were obtained if samples were stored inside the mould only, without getting into contact with humidity or water. Maximum compressive strengths of the GIC prepared from Mg0, Mg15 or Mg30 were 11.58, 20.62 and 13.77 MPa, respectively, after storage in the mould only. By comparison, storing the specimens at 100% relative humidity significantly reduced compressive strength. Maximum compressive strength of cements stored at 100% relative humidity decreased to 9.69, 12.22 and 7.19 MPa with increasing MgO content. Storing the specimens in deionised water led to a further decrease in compressive strength.

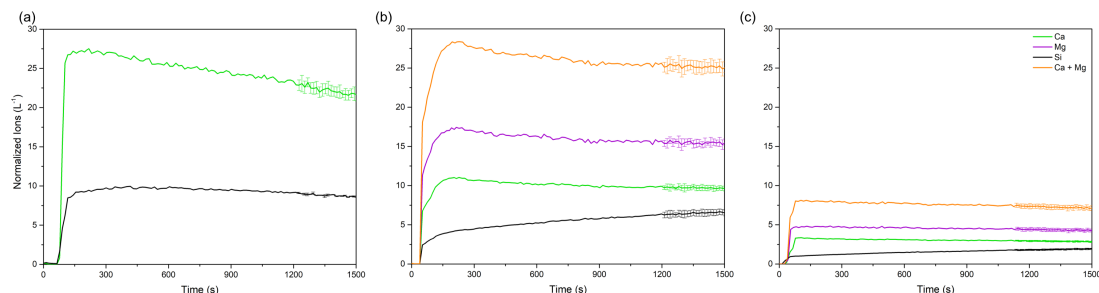


Figure 5: Normalised ion concentrations in dynamic dissolution experiments using glasses (a) 0Mg, (b) 15Mg and (c) 30Mg in Tris buffer.

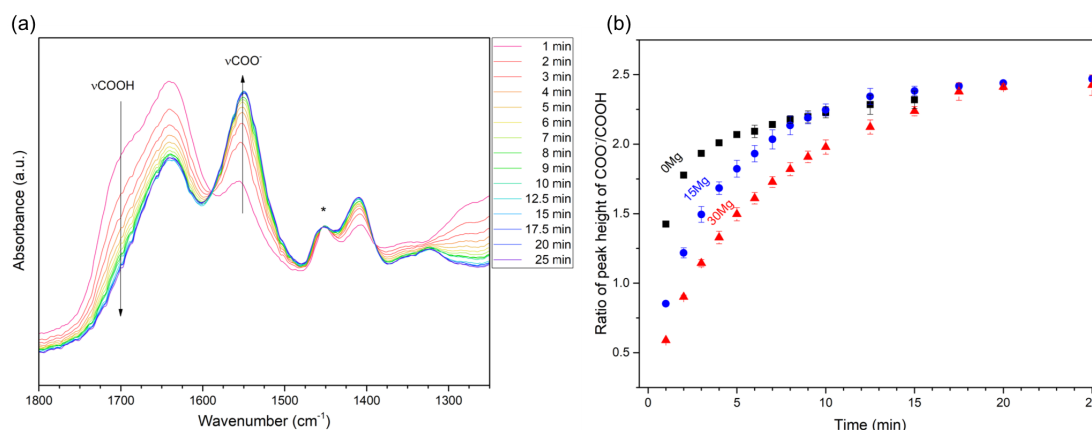


Figure 6: (a) Time-dependent FTIR spectra for the 15Mg-PVPA-co-PAA cement (* normalised to the CH bending vibration at 1454 cm^{-1} [38]); (b) setting profile of all three GICs.

4 Discussion

Commercially available GIC are formed by mixing a polymeric acid and a fluoro-aluminosilicate glass. As aluminium ions are neurotoxic [10] and negatively effect bone mineralisation [11–13], the use of aluminium-containing GIC as bone cements is not recommended, and new glass compositions are desired. Bioactive glasses are a potential alternative. Larry L. Hench invented these glasses almost 50 years ago [39]. Since then, these glasses have been used as implants for bone regeneration in generations of patients. In the last decades, many new bioactive glass compositions have been investigated [17–19]. In the present study, a simple ternary glass ($\text{SiO}_2\text{-CaO-CaF}_2$) is investigated for use in GICs, and the effect of MgO for CaO substitution on glass and GIC properties was investigated.

4.1 Glasses

Owing to the lower atomic weight of Mg compared to Ca, glass density decreased with increasing MgO for CaO substitution. The smaller ionic radius of Mg^{2+} compared to Ca^{2+} resulted in a decrease in molar volume with increasing MgO substitution, corresponding to an increasing compactness of the glass network. For the same reason, MgO bonds are typically shorter (1.97 Å [40]) than CaO bonds (2.38 Å).

Glass thermal properties were influenced by the glass composition in a non-linear way, as T_g of glass 15Mg was lower than T_g of 0Mg and 30Mg. This is in contrast to previous studies, which showed a decrease in T_g with increasing MgO for CaO substitution in bioactive glasses [41–44]. One reason for this difference in thermal behaviour may be that the present glass system contains a significant amount of fluoride and partitioning of the metal cations between the silicate and the fluoride phase [45] may account for these non-continuous changes in T_g . While the mixed alkali effect is well known to cause ther-

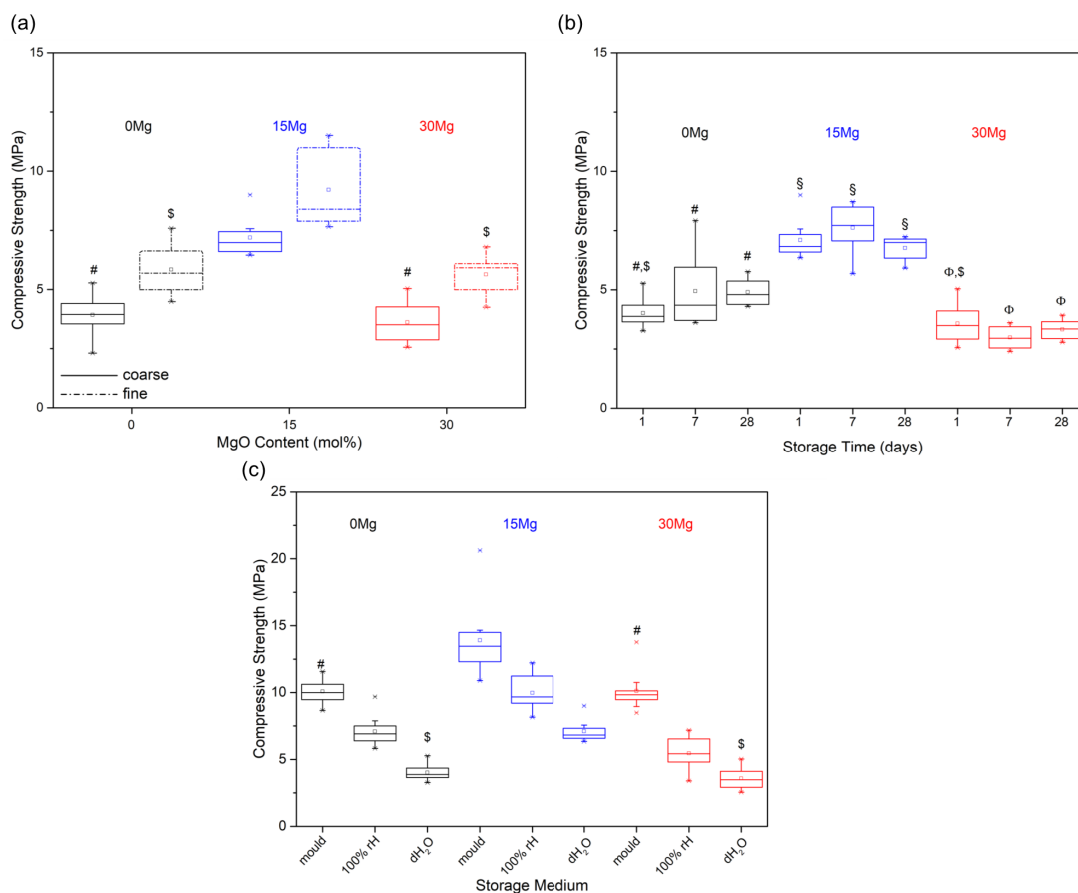


Figure 7: GIC compressive strength: (a) comparison of GIC (stored for 1 day in deionised water at 37°C) prepared using coarse or fine powder, (b) effect of storage time in deionised water on GIC prepared from coarse powder, (c) effect of storage medium on GIC stored for 24 hours at 37°C. Outliers are presented as crosses, mean values as small squares. Compressive strength of samples labelled with the same symbol were not significantly different, $p = 0.05$. All other samples were significantly different, $p < 0.05$.

mal properties to go through minima or maxima [46, 47], a mixed alkaline earth effect as recently been observed in magnesium-containing aluminosilicate glasses [48] and may possibly be the cause of the minimum trend observed for T_g in the present study. A similar effect has also been observed for magnesium-containing phosphate glasses [49]. By contrast, T_d increased continuously with increasing MgO substitution and did not show indications for a mixed cation effect. This trend for T_d could be caused by the higher field strength of Mg^{2+} compared to Ca^{2+} , but we cannot currently explain why an increasing MgO substitution had such different effects for T_g and T_d .

Glass crystallisation temperature showed a different trend again and decreased with increasing MgO for CaO substitution. This trend is in contrast to previous observations, where an increase in T_x was observed with increas-

ing MgO for CaO substitution [41, 42] and explained by the higher field strength of Mg^{2+} compared to Ca^{2+} . The DTA traces show, that not only the maximum temperature of the crystallisation peak changes but also its intensity and broadness. A broad crystallisation peak is often taken as an indication for surface crystallisation, while a narrow one suggests bulk crystallisation [50]. This suggests that with increasing MgO for CaO substitution the nucleation and crystallisation process changes for surface to bulk, although further studies are necessary to make any clear statements as to the crystallisation mechanism. Despite DTA results indicating a decrease in T_x with increasing Mg content in the glass, composition 30Mg seemed to have a lower tendency to undergo crystallisation than the other two glasses. However, as with increasing Mg content in the glass the crystal phases change from cuspidine + wol-

lastonite (0Mg) to cuspidine + diopside (15Mg) to diopside (30Mg), this change in crystal phases forming may explain some of the observed effects including the decrease in T_x or the shape of DTA traces.

The thermal expansion coefficient went through a maximum for intermediate MgO substitution (glass 15Mg), which, like the minimum trend of T_g , suggests a possible mixed cation effect. However, partitioning of modifier cations between silicate rich phases and fluoride rich phases of the glass network may well account for this trend.

Dynamic dissolution experiments give insight into ion release from the glasses. As ion release is important for GIC setting, owing to poly(vinylphosphonate-co-acrylate) chains being cross-linked by metal cations, ion release studies may help to understand differences in cement setting with variation in glass composition.

The shape of the release profiles is similar for all glasses, with ion concentrations increasing very fast over the first 1 to 2 minutes, and concentrations remaining relatively stable afterwards. This suggests that both Ca and Mg act as typical modifiers in the glass, behaving in a similar manner. This is in agreement with previous studies on Mg-substituted bioactive glass 45S5 [28, 42, 51], but is in stark contrast to one study suggesting Mg partially entering the network in a different bioactive glass [41]. The latter paper suggested that in bioactive glasses Mg changes its structural role from network modifier to network former (i.e. acting as an intermediate oxide) depending on the Mg amount, resulting in formation of $[\text{MgO}_4]$ tetrahedra entering the silicate network in analogy to the role of aluminium ions in aluminosilicate glasses [41, 52, 53]. In silicate glasses, magnesium is typically present in four-, five- or even six-fold coordination [54–59]. MD simulation studies on Bioglass 45S5 revealed that magnesium is mainly present in five-fold coordination with a non-negligible amount of four- and small amounts of six-fold coordinated magnesium, depending on Mg content [51]. Despite the numerous studies on Mg-containing glasses, the role of Mg in the glass network is not yet fully understood. Nonetheless the amount of evidence pointing at magnesium playing a similar role as aluminium in silicate glasses is small, and most studies suggest that even in high network modifier content glasses, such as bioactive glasses, magnesium acts as a network modifier.

The influence of MgO for CaO substitution was not clear. When replacing one third of CaO with MgO, no effect on combined modifier (Ca + Mg) release was observed in dynamic ion release studies, but silicon concentrations decreased. When replacing two thirds of CaO with MgO, both modifier and silicon species release decreased. A decrease-

ing ion release with increasing MgO substitution can be explained by the more compact network (of a smaller molar volume) and the higher field strength of Mg^{2+} compared to Ca^{2+} . The non-continuous changes for modifier ion release observed here may also be caused by potential phase separation (fluoride-rich vs. silicate-rich) in the glass. Changes in ion release from these glasses can be expected to directly influence the setting behaviour of GIC: a slower ion release can be expected to result in more slowly setting cements and *vice versa*. These changes can also be exploited to tailor the handling properties (mixing plus setting) of GIC. This point will be discussed further below.

FTIR analyses after static dissolution experiments showed a change in glass structure during immersion in cell culture medium. The non-bridging oxygen band disappeared completely within 7 days owing to an ion exchange between modifier ions from the glass and protons from the Tris buffer solution and the subsequent formation of silanol (Si-OH) groups in the silicate network [60, 61]. Changes in spectra over time indicate formation of some phosphate surface layer, which is most pronounced for the Mg-free glass. Formation of a crystalline HAp layer was not detected within 7 days. This indicates only, however, that these glasses were slow in forming apatite in cell culture medium and that the time frame investigated here was simply too short. The immersion experiments here were performed in cell culture medium rather than in simulated body fluid. Cell culture medium contains various organic components, such as amino acids, which can have an effect on apatite mineralisation [62–64]. With increasing MgO for CaO substitution in the glass the phosphate band at about 1050 cm^{-1} (present at 7 days) became less pronounced. This may be an effect of the increased amount of Mg ions present, as Mg-containing glasses not only release ions more slowly than the corresponding Ca compositions (cf. above), but Mg ions are also known to impede apatite crystallisation [65, 66].

4.2 Glass ionomer cements

FTIR results suggest that with increasing MgO for CaO substitution in the glass, GIC set more slowly. These differences were most pronounced at the very early stages of cement setting, while all cements reached a constant COO^-/COOH ratio at approximately the same time. This suggests that glasses with higher MgO substitution give more time for the initial mixing of the cements, i.e. they show a longer “working time”, while the time until the cements are fully set should be comparable. These results on GIC setting are in good agreement with the findings on ion

release from the glasses, where ions were released more slowly from Mg containing glasses.

Mechanical properties of GIC are strongly related to their microstructure [8, 67]. Reducing the glass particle size changed the cement microstructure and improved the compressive strength of the cements in the present study. On the one hand, a larger relative surface area of the glass particles increases the ion release from the glass, resulting in a larger number of released cations. As a result, more ionic bridges can be formed and the cement strength increases [68, 69]. On the other hand, incorporating an increasing number of smaller particles into the cement makes the cements more homogeneous and should therefore also improve mechanical performance.

Variations in glass composition also affected GIC mechanical properties. However, no continuous effect of MgO for CaO substitution on GIC compressive strength was found. Instead, the compressive strength was highest for the glass with intermediate MgO substitution (glass 15Mg). The initial increase in compressive strength for GIC formed using glass 15Mg compared to glass 0Mg can be explained by the higher field strength of Mg^{2+} ions compared to Ca^{2+} ions, resulting in stronger ionic cross-links and thus more stable cements. Further MgO substitution in the glass (from glass 15Mg to 30Mg), however, did not result in a further increase in compressive strength but instead in a decrease. This can be explained by the much lower ion release from glass 30Mg compared to glasses 15Mg and 0Mg. The total amount of metal cations available for cross-linking when forming GIC of glass 30Mg was therefore much lower than for the other two glasses, so that even the higher field strength of the Mg ions could not compensate for this. We therefore have two competing effects here, which both affect GIC mechanical properties: ion release during glass degradation and cement mixing and the effect of cation field strength on ionic cross-linking within the cement matrix.

No significant changes in compressive strength were observed with increasing storage time in deionised water. It is known that the setting reaction of dental GIC, *i.e.* the ionic cross-linking of polyalkenoate chains by metal cations released from the glass, continues for very long time periods [70], at least several months [71]. It is also known that this affects GIC mechanical properties, showing an improvement of mechanical properties with time, at least during the first weeks [71, 72]. By contrast, no increase in compressive strength with time was observed in the present study. Dental GIC, however, owe their mechanical properties to a very large extent to the cross-linking by high field strength aluminium cations. Removing aluminium ions from the glass significantly affects GIC me-

chanical performance, but also their stability in the presence of water. Even the mechanical properties of dental (*i.e.* aluminium-containing) GIC are affected by water, *e.g.* owing to ion release or water absorption [73–75] and this is likely to be more pronounced in aluminium-free GIC. It has also been stated previously that the bi-functionality of vinyl phosphonic acid impedes GIC maturation compared to GIC prepared with poly(acrylic acid) only, owing to sterical hindrance of cations [76].

Another factor affecting the mechanical properties of GIC is the storage medium used. In the present study, we investigated this effect by storing the cements either immersed in deionised water (direct contact to water), in an atmosphere of 100% relative humidity or within the PTFE mould only (with the only water present being that used for preparing the cement mixture). GIC compressive strength was highest for specimens stored inside the mould only (*i.e.* with no contact to external humidity), followed by GIC stored at 100% rH. Cements stored in water showed the lowest compressive strength. In other words, the less water the specimens were exposed to, the higher their compressive strength was. This indicates that compressive strength was affected by water absorption, an effect observed previously for Al-free GIC prepared using poly(acrylic acid) [17, 20].

To improve the compressive strength of GICs, an optimum between ion release from the glass and effectiveness of ions in ionic cross-linking of the polymer chains has to be found. The results for compressive strength obtained here are very low not only compared to dental (aluminium-containing) GIC but also compared to previous Al-free GIC using the same polymer [21]. It has to be noted, however, that the glass system here was not tailored for optimum GIC performance. Instead, it was designed to be simple, with a small number of components only, to allow for studying the influence of MgO for CaO substitution in the glass on both glass and GIC properties (“structure/property relationship”). We have shown previously that it is possible to obtain Al-free systems with much higher compressive strengths than the results shown here [21]. The study here allowed us, however, to improve our understanding of metal cation field strength on the setting of Al-free GIC, particularly the role of magnesium ions.

Acknowledgement: The authors gratefully acknowledge funding by the German Research Foundation (DFG; grant BR4608/3-1), the German Academic Exchange Service (DAAD) and the Academy of Finland. The authors thank Dr Christian Bocker and Dietmar Güttler (both Otto Schott Institute of Materials Research, University of Jena) for EDX

analyses and DTA measurements, respectively. PVPS-co-PAA solution was kindly provided by First Scientific Dental Materials, Elmshorn, Germany.

References

- [1] S.M. Kenny, M. Buggy, Bone cements and fillers: A review, *Journal of Materials Science-Materials in Medicine*, 14, 2003, 923-938.
- [2] G. Lewis, Properties of acrylic bone cement: State of the art review, *J. Biomed. Mater. Res.*, 38, 1997, 155-182.
- [3] S.P. James, M. Jasty, J. Davies, H. Piehler, W.H. Harris, A fractographic investigation of PMMA bone-cement focusing on the relationship between porosity reduction and increased fatigue life, *J. Biomed. Mater. Res.*, 26, 1992, 651-662.
- [4] J.S. Wang, H. Franzen, S. Toksvig Larsen, L. Lidgren, Does vacuum mixing of bone-cement affect heat-generation - Analysis of 4 cement brands, *J. Appl. Biomater.*, 6, 1995, 105-108.
- [5] Y.K. Liu, J.B. Park, G.O. Njus, D. Stienstra, Particle-Impregnated bone-cement - An invitro study, *J. Biomed. Mater. Res.*, 21, 1987, 247-261.
- [6] T. Kindt Larsen, D.B. Smith, J.S. Jensen, Innovations in acrylic bone-cement and application equipment, *J. Appl. Biomater.*, 6, 1995, 75-83.
- [7] S.K. Sidhu, Glass-ionomer cement restorative materials: a sticky subject?, *Aust. Dent. J.*, 56, 2011, 23-30.
- [8] A. Moshaverinia, N. Roohpour, W.W.L. Chee, S.R. Schricker, A review of powder modifications in conventional glass-ionomer dental cements, *J. Mater. Chem.*, 21, 2011, 1319-1328.
- [9] A.D. Wilson, A hard decade's work: Steps in the invention of the glass-ionomer cement, *J. Dent. Res.*, 75, 1996, 1723-1727.
- [10] J.G. Joshi, Aluminium a neurotoxin which affects diverse metabolic reactions, *BioFactors*, 2, 1990, 163-9.
- [11] M.C. Blades, D.P. Moore, P.A. Revell, R. Hill, In vivo skeletal response and biomechanical assessment of two novel polyalkenoate cements following femoral implantation in the female New Zealand White rabbit, *Journal of Materials Science-Materials in Medicine*, 9, 1998, 701-706.
- [12] G. Cournot-Witmer, J. Zingraff, J.J. Plachot, F. Escaig, R. Lefevre, P. Boumati, et al., Aluminium localization in bone from hemodialyzed patients - Relationship to matrix mineralization, *Kidney Int.*, 20, 1981, 375-385.
- [13] B.F. Boyce, H.Y. Elder, H.L. Elliot, I. Fogelman, G.S. Fell, B.J. Junor, et al., Hypercalcemic Osteomalacia due to Aluminium toxicity, *Lancet*, 2, 1982, 1009-1013.
- [14] L. Bingel, D. Groh, N. Karpukhina, D.S. Brauer, Influence of dissolution medium pH on ion release and apatite formation of Bio-glass (R) 45S5, *Mater. Lett.*, 143, 2015, 279-282.
- [15] A. Hoppe, N.S. Gldal, A.R. Boccaccini, A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics, *Biomaterials*, 32, 2011, 2757-2774.
- [16] D.S. Brauer, Bioactive Glasses—Structure and Properties, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, 2-24.
- [17] D.S. Brauer, E. Gentleman, D.F. Farrar, M.M. Stevens, R.G. Hill, Benefits and drawbacks of zinc in glass ionomer bone cements, *Biomedical Materials*, 6, 2011.
- [18] M. Darling, R. Hill, Novel polyalkenoate (glass-ionomer) dental cements based on zinc silicate-glasses, *Biomaterials*, 15, 1994, 299-306.
- [19] K. Hurrell-Gillingham, I.M. Reaney, I. Brook, P.V. Hatton, In vitro biocompatibility of a novel Fe₂O₃ based glass ionomer cement, *J. Dent.*, 34, 2006, 533-538.
- [20] D.S. Brauer, N. Karpukhina, G. Kedia, A. Bhat, R.V. Law, I. Radecka, et al., Bactericidal strontium-releasing injectable bone cements based on bioactive glasses, *Journal of the Royal Society Interface*, 10, 2013.
- [21] M. Fuchs, E. Gentleman, S. Shahid, R.G. Hill, D.S. Brauer, Therapeutic ion-releasing bioactive glass ionomer cements with improved mechanical strength and radiopacity, *Frontiers in Materials*, 2015, 11.
- [22] J.C. Elliot, Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates, 1 ed., Elsevier, Amsterdam, New York, London, Tokyo 1994.
- [23] J. Aaseth, G. Boivin, O. Andersen, Osteoporosis and trace elements - An overview, *J. Trace Elem. Med Biol.*, 26, 2012, 149-152.
- [24] Y.C. Fredholm, N. Karpukhina, R.V. Law, R.G. Hill, Strontium containing bioactive glasses: Glass structure and physical properties, *J. Non-Cryst. Solids*, 356, 2010, 2546-2551.
- [25] S. Fagerlund, P. Ek, L. Hupa, M. Hupa, Dissolution Kinetics of a Bioactive Glass by Continuous Measurement, *J. Am. Ceram. Soc.*, 95, 2012, 3130-3137.
- [26] S. Fagerlund, L. Hupa, M. Hupa, Dissolution patterns of bio-compatible glasses in 2-amino-2-hydroxymethyl-propane-1,3-diol (Tris) buffer, *Acta Biomater.*, 9, 2013, 5400-5410.
- [27] S. Fagerlund, P. Ek, M. Hupa, L. Hupa, On determining chemical durability of glasses, *Glass Technology-European Journal of Glass Science and Technology Part A*, 51, 2010, 235-240.
- [28] M. Blochberger, L. Hupa, D.S. Brauer, Influence of zinc and magnesium substitution on ion release from 45S5 at physiological and acidic pH, *Biomedical glasses*, 1, 2015.
- [29] B. Dickey, R. Price, D. Boyd, Evidence of a complex species controlling the setting reaction of glass ionomer cements, *Dent. Mater.*, 32, 2016, 596-605.
- [30] E.M.D. Valliant, B.T.;Price, R.;Boyd, D.;Filiaggi, M.J., Fourier transform infrared spectroscopy as a tool to study the setting reaction in glass-ionomer cements, *Mater. Lett.*, 185, 2016, 256-259.
- [31] J.C. Leyte, L.H. Zuiderweg, H.J. Vledder, An i.r. investigation of polyion-counterion interactions, *Spectrochimica Acta Part a-Molecular Spectroscopy*, A 23, 1967, 1397-1407.
- [32] S. Crisp, M.A. Pringuer, Wardlewo.D, A.D. Wilson, Reactions in Glass Ionomer Cements: II. Infrared Spectroscopic Study, *J. Dent. Res.*, 53, 1974, 1414-1419.
- [33] L. Bardet, Cassanas-Fabre, G., Alain, M., Étude de la transition conformationnelle de l'acide polyacrylique syndiotactique en solution aqueuse par spectroscopie de vibration, *J. Mol. Struct.*, 24, 1975, 153-164.
- [34] J. Serra, P. Gonzalez, S. Liste, S. Chiussi, B. Leon, M. Perez-Amor, et al., Influence of the non-bridging oxygen groups on the bioactivity of silicate glasses, *Journal of Materials Science-Materials in Medicine*, 13, 2002, 1221-1225.
- [35] J.R. Jones, P. Sepulveda, L.L. Hench, Dose-dependent behavior of bioactive glass dissolution, *J. Biomed. Mater. Res.*, 58, 2001, 720-726.
- [36] W. Jastrzebski, M. Sitarz, M. Rokita, K. Bulat, Infrared spectroscopy of different phosphates structures, *Spectrochimica*

- Acta Part a-Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 79, 2011, 722-727.
- [37] R.Z. LeGeros, O.R. Trautz, E. Klein, Two types of carbonate substitution in the apatite structure, *Experientia*, 25, 1969.
- [38] Y.A. Zheng, D.J. Huang, A.Q. Wang, Chitosan-g-poly(acrylic acid) hydrogel with crosslinked polymeric networks for Ni^{2+} recovery, *Anal. Chim. Acta*, 687, 2011, 193-200.
- [39] L.L. Hench, R.J. Splinter, W.C. Allen, Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials, *J. Biomed. Mater. Res.*, 5, 1971, 171-141.
- [40] H. Scholz, *Glas- Natur, Struktur und Eigenschaften*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo 1988.
- [41] S.J. Watts, R.G. Hill, M.D. O'Donnell, R.V. Law, Influence of magnesia on the structure and properties of bioactive glasses, *J. Non-Cryst. Solids*, 356, 2010, 517-524.
- [42] M.T. Souza, M.C. Crovace, C. Schroder, H. Eckert, O. Peitl, E.D. Zanotto, Effect of magnesium ion incorporation on the thermal stability, dissolution behavior and bioactivity in Bioglass-derived glasses, *J. Non-Cryst. Solids*, 382, 2013, 57-65.
- [43] A. Al-Noaman, S.C.F. Rawlinson, R.G. Hill, The role of MgO on thermal properties, structure and bioactivity of bioactive glass coating for dental implants, *J. Non-Cryst. Solids*, 358, 2012, 3019-3027.
- [44] J. Massera, L. Hupa, M. Hupa, Influence of the partial substitution of CaO with MgO on the thermal properties and in vitro reactivity of the bioactive glass S53P4, *J. Non-Cryst. Solids*, 358, 2012, 2701-2707.
- [45] D.S. Brauer, N. Karpukhina, R.V. Law, R.G. Hill, [Structure of fluoride-containing bioactive glasses](#), *J. Mater. Chem.*, 19, 2009, 5629-5636.
- [46] W. Vogel, *Glass Chemistry*, 2nd ed., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London 1994.
- [47] D.E. Day, Mixed alkali glasses - Their properties and uses, *J. Non-Cryst. Solids*, 21, 1976, 343-372.
- [48] J. Kjeldsen, M.M. Smedskjaer, J.C. Mauro, R.E. Youngman, L.P. Huang, Y.Z. Yue, Mixed alkaline earth effect in sodium aluminosilicate glasses, *J. Non-Cryst. Solids*, 369, 2013, 61-68.
- [49] H. Morikawa, S. Lee, T. Kasuga, D.S. Brauer, Effects of magnesium for calcium substitution in P_2O_5 -CaO-TiO₂ glasses, *J. Non-Cryst. Solids*, 380, 2013, 53-59.
- [50] J. Massera, S. Fagerlund, L. Hupa, M. Hupa, Crystallization Mechanism of the Bioactive Glasses, 45S5 and S53P4, *J. Am. Ceram. Soc.*, 95, 2012, 607-613.
- [51] A. Pedone, G. Malavasi, M.C. Menziani, Computational Insight into the Effect of CaO/MgO Substitution on the Structural Properties of Phospho-Silicate Bioactive Glasses, *Journal of Physical Chemistry C*, 113, 2009, 15723-15730.
- [52] Y. Waseda, J.M. Toguri, The structure of molten binary silicate systems CaO-SiO₂ and MgO-SiO₂, *Metallurgical Transactions B-Process Metallurgy*, 8, 1977, 563-568.
- [53] Y. Tabira, Local structure around oxygen atoms in $\text{CaMgSi}_2\text{O}_6$ glass by O K-edge EXELFS, *Materials Science and Engineering B-Solid State Materials for Advanced Technology*, 41, 1996, 63-66.
- [54] M.C. Wilding, C.J. Benmore, J.A. Tangeman, S. Sampath, Evidence of different structures in magnesium silicate liquids: coordination changes in forsterite- to enstatite-composition glasses, *Chem. Geol.*, 213, 2004, 281-291.
- [55] P. Ildefonse, G. Calas, A.M. Flank, P. Lagarde, Low Z-elements (Mg, Al, and Si) K-edge X-ray-absorption spectroscopy in minerals and disordered-systems, *Nuclear Instruments & Methods in Physics Research Section B-Beam Interactions with Materials and Atoms*, 97, 1995, 172-175.
- [56] D. Li, M.S. Peng, T. Murata, Coordination and local structure of magnesium in silicate minerals and glasses: MgK-edge XANES study, *Can. Mineral.*, 37, 1999, 199-206.
- [57] L.A. Bugaev, A.P. Sokolenko, H.V. Dmitrienko, A.M. Flank, Fourier filtration of XANES as a source of quantitative information of interatomic distances and coordination numbers in crystalline minerals and amorphous compounds, *Physical Review B*, 65, 2002, 8.
- [58] C.D. Yin, M. Okuno, H. Morikawa, F. Marumo, Structure analysis of MgSiO_3 glass, *J. Non-Cryst. Solids*, 55, 1983, 131-141.
- [59] K. Shimoda, T. Nemoto, K. Saito, Local structure of magnesium in silicate glasses: A ^{25}Mg 3QMAS NMR study, *J. Phys. Chem. B*, 112, 2008, 6747-6752.
- [60] A.E. Clark, C.G. Pantano, L.L. Hench, [Auger spectroscopic analysis of Bioglass corrosion films](#), *J. Am. Ceram. Soc.*, 59, 1976, 37-39.
- [61] L.L. Hench, [Bioceramics - From Concept to Clinic](#), *J. Am. Ceram. Soc.*, 74, 1991, 1487-1510.
- [62] F.A. Shah, D.S. Brauer, N. Desai, R.G. Hill, K.A. Hing, Fluoride-containing bioactive glasses and Bioglass (R) 45S5 form apatite in low pH cell culture medium, *Mater. Lett.*, 119, 2014, 96-99.
- [63] F.A. Shah, D.S. Brauer, R.G. Hill, K.A. Hing, Apatite formation of bioactive glasses is enhanced by low additions of fluoride but delayed in the presence of serum proteins, *Mater. Lett.*, 153, 2015, 143-147.
- [64] F.A. Shah, D.S. Brauer, R.M. Wilson, R.G. Hill, K.A. Hing, Influence of cell culture medium composition on in vitro dissolution behavior of a fluoride-containing bioactive glass, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 102, 2014, 647-654.
- [65] W. Kibalczyk, J. Christoffersen, M.R. Christoffersen, A. Zielenkiewicz, W. Zielenkiewicz, The Effect of Magnesium-Ions on the Precipitation of Calcium Phosphates, *J. Cryst. Growth*, 106, 1990, 355-366.
- [66] J. Ma, C.Z. Chen, D.G. Wang, Y. Jiao, J.Z. Shi, Effect of magnesia on the degradability and bioactivity of sol-gel derived SiO_2 -CaO-MgO- P_2O_5 system glasses, *Colloids and Surfaces B-Biointerfaces*, 81, 2010, 87-95.
- [67] D. Xie, W.A. Brantley, B.M. Culbertson, G. Wang, Mechanical properties and microstructures of glass-ionomer cements, *Dent. Mater.*, 16, 2000, 129-138.
- [68] T. De Caluwe, C.W.J. Vercruysse, S. Fraeyman, R.M.H. Verbeeck, The influence of particle size and fluorine content of aluminosilicate glass on the glass ionomer cement properties, *Dent. Mater.*, 30, 2014, 1029-1038.
- [69] L.H. Prentice, M.J. Tyas, M.F. Burrow, The effect of particle size distribution on an experimental glass-ionomer cement, *Dent. Mater.*, 21, 2005, 505-510.
- [70] G.J. Mount, *Atlas of Glass Ionomer Cement*, 3rd ed., CRC Press, London, UK, 2003.
- [71] N. Zainuddin, N. Karpukhina, R.G. Hill, R.V. Law, A long-term study on the setting reaction of glass ionomer cements by Al-27 MAS-NMR spectroscopy, *Dent. Mater.*, 25, 2009, 290-295.
- [72] S.G. Griffin, R.G. Hill, Influence of glass composition on the properties of glass polyalkenoate cements. Part II: influence of phosphate content, *Biomaterials*, 21, 2000, 399-403.

- [73] B.E. Causton, The physico-mechanical consequences of exposing glass ionomer cements to water during setting, *Biomaterials*, 2, 1981, 112-115.
- [74] P. Mojon, R. Kaltio, D. Feduik, E.B. Hawbolt, M.I. MacEntee, [Short-term contamination of luting cements by water and saliva](#), *Dent. Mater.*, 12, 1996, 83-87.
- [75] M.A. Cattaniolorente, C. Godin, J.M. Meyer, [Mechanical-behavior of glass-ionomer cements affected by long-term storage in water](#), *Dent. Mater.*, 10, 1994, 37-44.
- [76] H.M. Anstice, J.W. Nicholson, Investigation of the post-hardening reaction in glass-ionomer cements on Poly(Vinyl Phosphonic acid), *Journal of Materials Science-Materials in Medicine*, 6, 1995, 420-425.

4.6 Effect of poly(acrylic acid) architecture on setting and mechanical properties of glass ionomer cements

R. Wetzel, O. Eckardt, P. Biehl, D.S. Brauer, F.H. Schacher

Dental Materials, 36 (2020) 377-386

DOI <https://doi.org/10.1016/j.dental.2020.01.001>

Objective. This work focuses on the influence of poly(acrylic acid) (PAA) architecture (linear or branched) on setting behavior and compressive strength of glass ionomer cements (GICs). **Methods.** Branched and linear poly(acrylic acid)s were synthesized according to the Strathclyde methodology or by free radical polymerization. They were characterized by ¹H-NMR spectroscopy and size exclusion chromatography to determine their molecular weight and size distribution. GIC setting was characterized by oscillating rheometry and time- dependent FTIR spectroscopy. In addition, compressive strength was tested on cylindrical samples (6 × 4 mm; n = 8/cement composition) after storage in deionized water at 37 °C for one day. **Results.** We used two different routes to prepare PAA. One direct route in order to provide straightforward access to branched PAA and a two-step approach in order to get more control about the PAA molecular weight using tert-butyl acrylate (tBA) for polymerization with subsequent deprotection. Using the second approach we obtained several linear PAA of which a mixture was used in order to mimic the molecular weight and size distribution of branched PAA. This allowed the direct comparison of properties relying only on the polymer architecture. Comparing linear PAA to branched samples in general led to faster setting but at the same time decreased the compressive strength. Increasing molecular weight of branched PAA resulted in even faster GIC setting while increasing compressive strength and this correlates well with the trends reported for linear PAA in literature. Mixing of branched and linear PAA, however, turned out to be an effective way of tailoring GIC properties. **Significance:** our results suggest that both molecular weight and dispersity need to be considered when choosing suitable PAA architecture for obtaining specific GIC properties.

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.intl.elsevierhealth.com/journals/dema

Effect of poly(acrylic acid) architecture on setting and mechanical properties of glass ionomer cements

R. Wetzel^{a,1}, O. Eckardt^{b,c,1}, P. Biehl^{b,c}, D.S. Brauer^{a,**}, F.H. Schacher^{b,c,*}^a Otto Schott Institute of Materials Research, Friedrich Schiller University, Fraunhoferstr. 6, 07743 Jena, Germany^b Institute of Organic Chemistry and Macromolecular Chemistry (IOMC), Friedrich-Schiller-University Jena, Lessingstraße 8, D 07443 Jena, Germany^c Jena Center for Soft Matter (JCSM), Friedrich-Schiller-University Jena, Philosophenweg 7, D-07743 Jena, Germany

ARTICLE INFO

Keywords:

Hybrid materials
Glass ionomer cements
Branched poly(acrylic acid)

ABSTRACT

Objective. This work focuses on the influence of poly(acrylic acid) (PAA) architecture (linear or branched) on setting behavior and compressive strength of glass ionomer cements (GICs). **Methods.** Branched and linear poly(acrylic acid)s were synthesized according to the Strathclyde methodology or by free radical polymerization. They were characterized by ¹H-NMR spectroscopy and size exclusion chromatography to determine their molecular weight and size distribution. GIC setting was characterized by oscillating rheometry and time-dependent FTIR spectroscopy. In addition, compressive strength was tested on cylindrical samples (6 × 4 mm; n = 8/cement composition) after storage in deionized water at 37 °C for one day.

Results. We used two different routes to prepare PAA. One direct route in order to provide straightforward access to branched PAA and a two-step approach in order to get more control about the PAA molecular weight using *tert*-butyl acrylate (tBA) for polymerization with subsequent deprotection. Using the second approach we obtained several linear PAA of which a mixture was used in order to mimic the molecular weight and size distribution of branched PAA. This allowed the direct comparison of properties relying only on the polymer architecture. Comparing linear PAA to branched samples in general led to faster setting but at the same time decreased the compressive strength. Increasing molecular weight of branched PAA resulted in even faster GIC setting while increasing compressive strength and this correlates well with the trends reported for linear PAA in literature. Mixing of branched and linear PAA, however, turned out to be an effective way of tailoring GIC properties. Significance: our results suggest that both molecular weight and dispersity need to be considered when choosing suitable PAA architecture for obtaining specific GIC properties.

© 2020 The Academy of Dental Materials. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

* Corresponding author at: Friedrich-Schiller-University Jena, Institute of Organic Chemistry and Macromolecular Chemistry (IOMC), Lessingstraße 8, D 07443 Jena, Germany.

** Corresponding author.

E-mail addresses: delia.brauer@uni-jena.de (D.S. Brauer), felix.schacher@uni-jena.de (F.H. Schacher).

¹ These authors contributed equally.

<https://doi.org/10.1016/j.dental.2020.01.001>

0109-5641/© 2020 The Academy of Dental Materials. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Glass ionomer cements (GICs) were discovered by Wilson and Kent in the late 1960s, and they are clinically used in restorative dentistry for example as liners, bases or fillers [1,2]. These cements are formed by the reaction of a polymeric acid, such as poly(acrylic acid) (PAA), and an acid-degradable aluminosilicate glass. Protons of PAA react with the aluminosilicate network, leading to the release of cations (e.g. Ca^{2+} , Al^{3+}) owing to the breakdown of the glass network by hydrolysis of Si–O–Al bonds and possibly also an ion-exchange reaction. Setting of the cement occurs owing to the formation of ionic bridges between the released cations and the resulting carboxylate (COO^-) groups [1,3]. Numerous studies were performed to investigate how polymer properties affect GIC setting and properties, and an increase in molecular weight (M_w) typically improves GIC mechanical properties [3–5]. However, increasing M_w also results in a dramatic increase in the viscosity of the initial mixtures and may therefore negatively affect GIC mixing. Increasing the acid concentration up to 50% leads to improved mechanical properties [6,7]. Alternatives to PAA as polymeric acid have been investigated for the use in GICs (setting and mechanical properties) such as poly(vinylphosphonic acid) where a decrease in working and setting times but an increase in compressive strength has been reported [3–9].

The load regimes of GICs used intraorally are more complex than simple compression and, hence, standards were developed to evaluate material properties under laboratory conditions but these do not necessarily mimic service conditions [10]. The ISO standard for water-based cements such as GICs requires a compressive strength of at least 70 MPa when used as a liner or bases and 150 MPa for the use as direct restoration material [11]. Commercially available GICs exceed the minimal values and typically show compressive strength between 220 and 300 MPa with short setting times [12].

Up to now, the effect of PAA architecture on GIC formation and mechanical properties has only been studied to a limited extent. It was shown that the use of dendrimers improved the mechanical properties of commercial GICs [13–15], but these are often synthetically demanding. By comparison, access to branched polymers is more straightforward and such materials have been first described by Flory in 1941 [16–18]. They typically show lower glass transition temperatures [19], a larger amount of functional endgroups [20], lower solution and melt viscosity [21], and improved solubility [22] compared to linear polymers with comparable molecular weight. All these properties depend on the degree of branching. With regard to a future clinical application of GICs the effect of branched polymeric acids on setting time due to lower solution viscosity is probably most interesting, as an increase in working time and therefore an improvement of the cement handling can be anticipated.

As already stated above, the synthesis of (hyper)branched polymers is typically straightforward [23] and easily scalable, rendering such materials interesting candidates for potential applications in biomedicine [24], gene delivery [25], or as viscosity modifiers [26]. Synthetic access to branched vinyl polymers was enabled by self-condensing vinyl polymeri-

sation (SCVP), first reported in 1995 by Frechet et al. [27]. Here, inimers, i.e. initiator containing monomers, were used to form branched polymers by controlled radical polymerization techniques such as NMP [28], RAFT [29], ATRP [30], cationic [27] or anionic polymerization [31]. This also resulted in the first synthetic preparation of well-defined branched poly(acrylic acids) [32–34]. In 2000, Sherrington et al. [35] described a facile and flexible procedure to form long-chain branched vinyl-containing polymers by a simple free-radical copolymerisation of a vinyl monomer and a multifunctional crosslinker, also known as Strathclyde methodology. To prevent macroscopic gelation, a defined amount of chain transfer agent (CTA), such as alkane thiols or cobalt complexes, was added [36]. Besides the formation of branched poly(methacrylic acid) (PMAA) [37] also acrylic acid (AA) [38], methyl methacrylate (MMA) [39], styrene [40], vinyl acetate (VAc) [41], dimethylacrylamide (DMA) [42], butyl acrylate (n/tBA) [43] or even vinyl-functionalized glycomonomers could be used in a one-pot reaction to form branched polymers [44].

Here we present two different synthetic routes to branched PAA based on the Strathclyde methodology. The polymers are investigated by SEC and ^1H -NMR-spectroscopy and designed in a way that the apparent molecular weight and especially the molecular weight distribution of both linear and branched PAA was comparable. With these polymers on hand we were aiming to study the effect of PAA architecture (linear vs. branched, as well as variation in molecular weight and dispersity) on the setting and compressive strength of experimental GICs. Well known and already commercially used glass LG26 was used as glass component for cement preparation.

2. Materials and methods

2.1. Materials

All chemicals were used as received if not otherwise stated. The monomers acrylic acid (AA, Alfa Aesar, 99.5%), *tert*-butyl acrylate (tBA, Acros, 99%) and tri(propylene glycol) diacrylate (TPGDA, Sigma Aldrich, mixture of isomers) contained monomethyl ether hydroquinone or methoxyphenol as inhibitor, which was removed by column chromatography over aluminium oxide prior to use.

Aluminosilicate glass LG26 [45] (4.5 SiO_2 – $3 \text{ Al}_2\text{O}_3$ – $1.5 \text{ P}_2\text{O}_5$ – 3 CaO – 2 CaF_2 , in mol% $d_{50} = 18.9 \text{ }\mu\text{m}$) was kindly donated by First Scientific Dental GmbH, Elmshorn, Germany, and used without further purification.

2.2. Synthesis of linear and branched poly(*tert*-butyl acrylate) (PtBA)

A reaction vial was charged with tBA and a magnetic stirrer. A stock solution of TPO, TPGDA and DDT in tetrahydrofuran (THF) was prepared and added. Additional THF was added so that the total volume was 45 mL. The vial was sealed and degassed by bubbling argon through the solution for 30 min, before being exposed to intense UV irradiation for 15 min. THF (3 mL) was added to the solution directly afterwards. The polymer was precipitated in into a 10-fold excess of 50 vol%

methanol/H₂O and re-dissolved in acetone, transferred and dried under reduced pressure.

¹H NMR (300 MHz, acetone D₆ (Deutero)) δ [ppm] = 2.34 (m, 2H, CH₂), 1.9 (m, 1H, backbone), 1.5 (s, 9H, *tert*-butyl).

SEC (DMAc + 0.21% LiCl; PMMA-calibration): PtBA_L²⁰: M_n = 11.7 kg mol⁻¹, M_w = 20.0 kg mol⁻¹, \bar{D} = 1.7; PtBA_L³¹: M_n = 18.1 kg mol⁻¹, M_w = 31 kg mol⁻¹, \bar{D} = 1.7; PtBA_B²³: M_n = 6.4 kg mol⁻¹, M_w = 22.9 kg mol⁻¹, \bar{D} = 3.6; PtBA_B³⁶: M_n = 14 kg mol⁻¹, M_w = 35.5 kg mol⁻¹, \bar{D} = 2.5.

2.3. Deprotection of poly(*tert*-butyl acrylate)

The respective PtBA was dissolved in dichloromethane (DCM) (m(PtBA):g(v(DCM)):ml = 1:6) and trifluoroacetic acid (TFA) (m(PtBA):m(TFA) = 0.6:1) is added. The solution was stirred over night at 60 °C, during which time deprotected PAA precipitates. The supernatant was decanted and the obtained product was washed 3 times with DCM to remove TFA and afterwards dissolved in dioxane and freeze dried.

¹H NMR (300 MHz, acetone D₆ (Deutero)) δ [ppm] = 2.34 (m, 2H, CH₂), 1.9 (m, 1H, backbone).

SEC (0.08 M Na₂HPO₄/0.05% NaN₃ pH = 9; PAA-calibration): PAA_L²³: M_n = 5.5 kg mol⁻¹, M_w = 22.8 kg mol⁻¹, \bar{D} = 4.2; PAA_L³⁸: M_n = 8.2 kg mol⁻¹, M_w = 38.2 kg mol⁻¹, \bar{D} = 4.7; PAA_B²⁵: M_n = 4.2 kg mol⁻¹, M_w = 25.3 kg mol⁻¹, \bar{D} = 6.0; PAA_B⁴¹: M_n = 9.0 kg mol⁻¹, M_w = 41.5 kg mol⁻¹, \bar{D} = 4.6.

2.4. Synthesis of branched poly(acrylic acid) (PAA_B)

TPGDA, DDT, 80 mg TPO and 50 g AA were dissolved in 150 mL of THF. To remove oxygen, dry argon was bubbled through the solution. After 30 min, the reaction mixture was exposed to UV light for 20 min, to start polymerization. After cooling to room temperature, the polymer was precipitated in cold diethyl ether, filtered and dried.

¹H NMR (300 MHz, DMSO D₆ (Deutero)) δ [ppm] = 2.3 (m, 1H, CH), 1.83 – 1.53 (m, 2H, CH₂).

SEC (0.08 M Na₂HPO₄/0.05% NaN₃ pH = 9; PAA-calibration): PAA_B³: M_n = 0.83 kg mol⁻¹, M_w = 3.3 kg mol⁻¹, \bar{D} = 4.0; PAA_B¹²: M_n = 1.9 kg mol⁻¹, M_w = 12.2 kg mol⁻¹, \bar{D} = 6.3; PAA_B²²: M_n = 1.5 kg mol⁻¹, M_w = 22 kg mol⁻¹, \bar{D} = 15; PAA_B⁴⁷: M_n = 1.9 kg mol⁻¹, M_w = 47 kg mol⁻¹, \bar{D} = 24.8.

2.5. Nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy

Proton nuclear magnetic resonance (¹H NMR) spectra were recorded on a 300 MHz Bruker Fourier300 Avance spectrometer at 298 K. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm) relative to the NMR solvent signals. As deuterated solvents, d₆-Acetone, CDCl₃ and d₆-DMSO (Deutero) were used.

2.6. Size exclusion chromatography (SEC)

Size-exclusion chromatography was performed on two different systems. Poly(*tert*-butyl acrylate) samples were measured in *N,N*-dimethylacetamide (DMAc) using an Agilent1200 system combined with a G1310A pump, a G1362A refractive index detector and both a PSS Gram30 and a PSS Gram1000 column in series (separation range 374–1,040,000 Da). *N,N*-dimethylacetamide with 5 mmol lithium chloride was used

as eluent at a flow rate of 1 mL min⁻¹ at 40 °C. The SEC system was calibrated against low dispersity poly(methyl methacrylate) (PMMA).

Water-soluble PAA samples were measured on a JASCO system (JASCO Corporation, Tokyo, Japan) equipped with a PU-980 pump, an AS-2051 Plus autosampler, and a RI-2031 Plus refractive index detector. Separation was performed on SUPREMA 30 Å and 1000 Å columns (PSS, Mainz, Germany) at 30 °C in water containing 0.08 M Na₂HPO₄ and 0.05% NaN₃ at a flow rate of 1 mL min⁻¹. Here, the SEC system was calibrated using PAA standards (1,250–782,200 g mol⁻¹), which were purchased from PSS.

2.7. Glass ionomer cement preparation

GICs were prepared by hand mixing glass LG26 powder with PAA (linear or branched) powder and de-ionised water in a weight ratio of 4:1:1 on a plastic plate using a plastic spatula. GICs were prepared using linear or branched PAAs with different molecular weights (Table 1) or a mixture of linear PAAs (PAA_L²³ and PAA_L³⁸). In addition, mixtures of PAA_L⁵⁸ with branched PAA (PAA_B⁴¹ or PAA_B⁴⁷) were prepared to investigate dispersity effects (\bar{D}).

2.8. Rheological measurements

Freshly mixed cement paste was placed in an oscillating rheometer (MCR301, Anton Paar GmbH, Graz, Switzerland; AR1500ex, TA Instruments New Castle, USA) used in plate-plate mode (diameter of plates = 20 mm). While the upper plate rotated (frequency 1 Hz), the bottom plate stays stationary. Time-sweep analyses at 25 °C were performed to detect the change in storage modulus (*G'*) of the cement pastes over 15 min.

2.9. ATR-FTIR

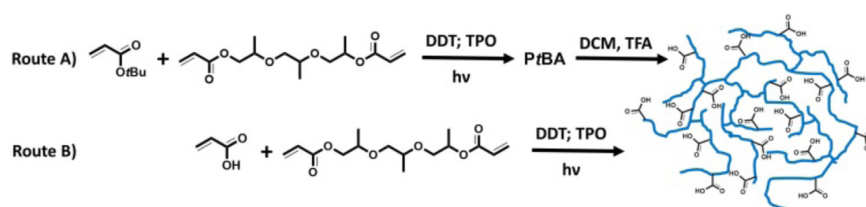
Freshly mixed cement was placed on an ATR-FTIR-spectrometer (Cary 630 FTIR, Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, United States; Frontier MIR/FIR spectrometer, Perkin Elmer, Inc., Waltham, United States; spectral range: 450–4000 cm⁻¹, resolution 2 cm⁻¹). Spectra were taken every 60 s for the first 10 min, subsequently at 12.5 min and 15 min.

2.10. Compressive strength

For mechanical testing, compressive strength samples (height = 6 mm, diameter = 4 mm) were prepared by filling freshly mixed cement into Teflon moulds (based on ISO 9917-1: 2003). Plastic foils and a metal plate were put on top and bottom of the mould to prevent samples from dehydration. Plastic clamps were used to fix both parts to the mould. Filled moulds were stored for one hour at 37 °C. Afterwards, test samples were removed and stored for an additional 23 h in de-ionised water at 37 °C. Compressive strength test samples were just shortly removed from the storage medium and carefully dried with a tissue before testing. Subsequently, samples were placed in a universal testing machine and compressed with 1 mm/min cross-head speed (Z005, ZwickRoell GmbH & Co. KG, Ulm, Germany). For every cement composition, 8

Table 1 – Characteristics of the synthesised linear and branched poly(acrylic acid). [a] SEC (DMAc + 0.21 % LiCl; PMMA-calibration) [b] SEC (0.08 M Na₂HPO₄/0.05% NaN₃ pH = 9; PAA-calibration.

Sample	Composition (molar ratio)				Before deprotection		After deprotection		
	tBA	TPGDA	CTA	TPO	M _w ^[a] [kg mol ⁻¹]	Đ ^[a]	M _w ^[b] [kg mol ⁻¹]	Đ ^[b]	Residual tert-butyl groups [%]
<i>Linear</i>									
PAA _L ²³	60	–	0.1	0.06	20	1.7	22.8	4.2	11
PAA _L ³⁸	60	–	0.1	0.01	31	1.7	38.2	4.7	3
PAA _L ⁶⁰	–	–	–	–	–	–	59.9	3.8	–
PAA _L ^{Mix}	–	–	–	–	–	–	40.6	5.0	–
<i>Branched</i>									
PAA _B ²⁵	60	1	5	0.01	22.9	3.6	25.3	6.0	19
PAA _B ⁴¹	60	1	0.1	0.09	35.5	2.5	41.5	4.6	29
PAA _B ³	60	1	3	0.02	–	–	3.3	4.0	–
PAA _B ¹²	60	1	1	0.02	–	–	12.2	6.3	–
PAA _B ²²	60	1	0.8	0.02	–	–	22	15.0	–
PAA _B ⁴⁷	60	1	0.6	0.02	–	–	47	24.8	–

**Fig. 1 – Reaction scheme of the synthesis of branched poly (acrylic acid) using the Strathclyde methodology.**

samples were tested. Analysis of variance (ANOVA, Origin Pro 2016, OriginLab Corporation, Northampton, USA) was used to evaluate the obtained results.

3. Results and discussion

It is well known that the physical properties (viscosity [21], solubility [22], coiling in solution) of polymeric materials are affected by polymer architecture and / or topology. Our main aim was to elucidate the effect of polymer architecture – more specific by comparing linear and branched poly(acrylic acid) – on the setting behavior and mechanical properties of GICs. Regarding branched PAA, we used the Strathclyde methodology as free radical polymerization in the presence of a crosslinker and a thiol to avoid gelation. In our case the polymerization was UV-initiated by diphenyl(2,4,6-trimethylbenzoyl)phosphine oxide (TPO) while dodecanthiol (DDT) served as chain transfer agent and tripropyleneglycole diacrylate (TPGDA) was used as crosslinker in the presence of either *tert*-butyl acrylate (tBA) or acrylic acid as monomer. Therefore, two synthetic routes were followed for the synthesis of (branched) PAA: either PtBA was synthesized in a first step, followed by subsequent deprotection of the *tert*-butyl group (route A) or acrylic acid (AA) was polymerized directly (route B, Fig. 1). In order to obtain branched polymers with similar degrees of branching, a nearly constant monomer to chain transfer ratio was used, as postulated by Costello et al.

[36]. Although both methods employ free radical polymerization, distinctly higher dispersities were observed for route B.

3.1. Synthesis of linear and branched poly(acrylic acid) using a two-step approach (route A)

To observe effects of PAA architecture, we decided to prepare both branched and linear PAA with comparable (apparent) molecular weight and dispersity to ensure that differences in the resulting GIC properties originate from polymer topology. Therefore, tBA was polymerized either in the presence or the absence of TPGDA to obtain branched or linear PtBA, respectively. The CTA concentration for the branched PtBAs was varied in order to investigate one very high and one very low amount of CTA. In order to obtain satisfying yields the ratios of TPO were respectively adjusted. The amount of TPO for the synthesis of linear PtBAs was varied in order to adjust the molecular weight of the respective polymer. The resulting polymers were characterized by SEC and NMR and afterwards deprotected using trifluoroacetic acid to obtain linear or branched PAA. Two linear PtBA with M_w of 20 and 31 kg mol⁻¹ and dispersities of 1.7 were prepared, as well as two branched PtBA with M_w of 23 and 36 kg mol⁻¹ and dispersities between 2.5 and 3.6 (Table 1).

Subsequent deprotection led to linear and branched PAA (Fig. 2), and the differences in molecular weight before and after deprotection can be assigned to different SEC setups and calibration standards being used: while PtBA molecular weight was determined using a PMMA standard, PAA stan-

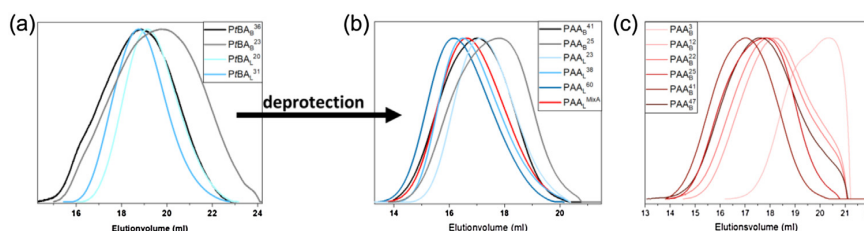


Fig. 2 – SEC traces of (a) different PtBA (linear and branched) which are subsequently converted into (b) PAA following route A. The branched architecture of PAA_B⁴¹ is mimicked by mixing three PAA (PAA_L^{Mix}). (c) SEC traces of different branched PAA obtained following route B.

dards were available on an aqueous SEC setup, presumably leading to more accurate results. PAA NMR characterization showed that the deprotection proceeded only to 90% for linear PtBA and to 70–80% for branched PtBA and the relative amount of residual tert-butyl groups had to be taken into account during the calculation of the mixing ratios for GIC preparation, as discussed further below. We assume that the branched architecture renders complete deprotection more difficult as inner tBA moieties are more difficult to access.

Linear PAA (referred to as PAA_L) showed M_w of 23 and 38 kg mol⁻¹ with dispersities of 4.2 and 4.7, respectively. Branched PAA_B⁴¹ showed M_w of 41.5 kg mol⁻¹ with a dispersity of 4.6 and PAA_B²⁵ exhibited a M_w of 25.3 kg mol⁻¹ with a dispersity of 6.0. As the branched PAA here showed higher dispersity, we decided to use a mix of several linear PAA with different molar masses to mimic the molar weight distribution of a certain branched PAA when preparing GIC. In addition to the two synthesized linear PAA one commercial linear PAA with a M_w of 60 kg mol⁻¹ and a dispersity of 3.8 was also included in our study. SEC traces of the polymers which were used for this investigation are shown in Fig. 2a. By mixing three linear PAAs (PAA_L²³, PAA_L³⁸ and PAA_L⁶⁰; PAA_L^{Mix}) we obtained a polymer mixture with an overall M_w of 41 kg mol⁻¹ and a dispersity of 5.0. The resulting SEC trace of PAA_L^{Mix} closely resembles the corresponding SEC trace of PAA_B⁴¹. We therefore decided to use PAA_L^{Mix} and PAA_B⁴¹ for GIC studies, as this should allow for good comparison between linear and branched PAA architectures in the context of GIC properties.

3.2. Synthesis of branched poly(acrylic acid) using a one-step approach (route B)

Poly(acrylic acid) prepared via route A still contains unreacted tert-butyl groups after deprotection, likely owing to sterical hindrance and poor accessibility. Therefore, branched PAA was also prepared directly using the Strathclyde methodology. At this route, a lower concentration of TPO was used due to the high reactivity of acrylic acid. Increasing the initiator concentration leads to increased heat generation during the reaction, which means an uncontrolled reaction and finally gelation. The resulting materials exhibited rather broad molecular weight distribution between 4.0 and 24.8 (Fig. 2, Table 1).

3.3. Effect of PAA architecture on GIC setting and properties

To investigate the effect of polymer architecture on setting and mechanical properties, two different GIC compositions were prepared, using either a mix of two linear PAAs (PAA_L^{Mix}) or a branched PAA (PAA_B⁴¹) showing a SEC trace comparable to that of PAA_L^{Mix}. During setting, storage modulus (G') increased over time for both cements (Fig. 3a), resulting from an acid-base reaction between PAA and the acid-degradable glass as well as from the formation of ionic bridges between released cations from the glass and carboxylate groups of the acid [46]. For GIC-PAA_B⁴¹ a steeper slope was observed, however, suggesting faster setting [47].

The formation of ionic bridges can be followed directly using time-dependent ATR-FTIR spectroscopy (Fig. 3b), which showed a decrease in the intensity of the COOH band (1700 cm⁻¹) and an increase in the intensity of the COO⁻ band (1550 cm⁻¹). The height ratio of these two bands plotted over time (Fig. 3c) corresponds well to the GIC setting profile [48]. Both GICs studied here showed a fast increase in the COO⁻/COOH ratio at early time points, with the slope decreasing over time. When comparing the trends for GIC-PAA_B⁴¹ and GIC-PAA_L^{Mix}, a more rapid conversion of COOH to COO⁻ groups can be observed for the former, supporting the faster setting [48] observed during storage modulus measurements.

Rheological and ATR-FTIR analyses therefore both showed that changing the polymer architecture from linear to branched accelerated the GIC setting reaction. Branched polymers are known to show improved solubility and lower viscosity compared to linear polymers with similar molecular weight [49–52]. This lower viscosity of the branched PAA may well result in better cement mixing and thus faster setting.

Besides GIC setting, polymer architecture also significantly affected GIC compressive strength. Box plots for GIC-PAA_B⁴¹ and GIC-PAA_L^{Mix} showed a distinctly lower compressive strength of GIC-PAA_B⁴¹ (19.4 ± 2.4 MPa) compared to GIC-PAA_L^{Mix} (48.3 ± 4.6 MPa). This is likely to arise from linear polymers being able to form more chain entanglements [53–56] in the cement matrix, which is known to result in an increase in strength [3]. In addition, the structure of branched polymers might comprise sterically hindered COO⁻ groups which are not able to form ionic bridges and contribute to GIC strength.

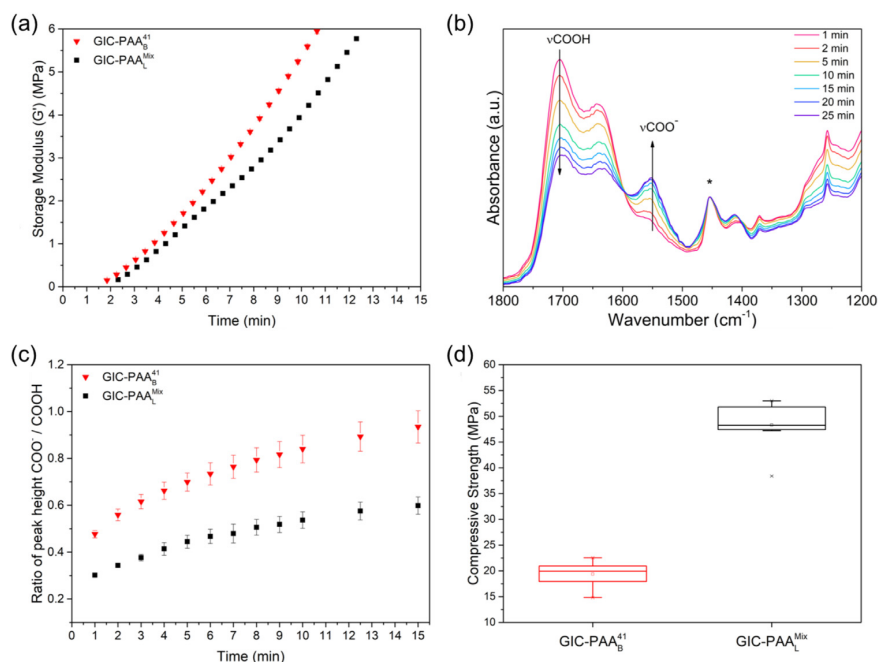


Fig. 3 – Setting and compressive strength of GICs containing a mix of linear or branched PAA: (a) storage modulus, (b) spectra of time-dependent FTIR measurements (normalised to the CH bending vibration at 1454 cm^{-1}),⁴³ (c) setting profile from FTIR analyses and (d) compressive strength (significant difference, $p = 0.05$).

3.4. Effect of molecular weight of linear and branched PAA on GIC setting and compressive strength

We also aimed to study the effect of PAA molecular weight on GIC properties. Results from SEC measurements showed that linear PAA had molecular weights of 23, 38 or 60 kg mol^{-1} , while branched PAA had molecular weights of 3, 12, 22, 25, 41 or 47 kg mol^{-1} . When preparing GICs with each of these PAA, this general increase in molecular weight resulted in a faster increase in G' , i.e. a faster setting reaction, with increasing molecular weight of the linear PAA (Fig. 4a). This was particularly pronounced when comparing GIC-PAA_L²³ and GIC-PAA_L³⁸, as GIC-PAA_L²³ showed a very slow increase in G' only. ATR-FTIR results (Fig. 4b) confirm this general trend, although the difference between GIC-PAA_L²³ and the other two GIC prepared from linear PAA (GIC-PAA_L³⁸ and GIC-PAA_L⁶⁰) was much less pronounced than for storage modulus measurements. The conversion of COOH to COO⁻ showed a rather continuous increase in setting rate with molecular weight instead.

Increasing the apparent molecular weight of branched PAAs showed less pronounced differences for G' (Fig. 4c); just a slight increase was observed with increasing molecular weight and differences with molecular weight were not as pronounced as for linear PAA. For example, GIC-PAA_B⁴⁷ showed a later onset of G' increase compared to GIC-PAA_B⁴¹ but a larger slope afterwards, possibly owing to its rather broad dispersity. FTIR setting profiles showed no pronounced differences in COO⁻/COOH ratio with molecular weight either, suggesting

a comparable COOH to COO⁻ conversion rate independent of molecular weight (and dispersity).

When plotting GIC compressive strength, we decided to take polymer dispersity (\bar{D}) into account by plotting compressive strength over $M_w \cdot \bar{D}$ rather than just over molecular weight, and results suggest an increase in compressive strength with $M_w \cdot \bar{D}$ (Fig. 5a,b). For GICs prepared from linear PAA (Fig. 5a), this trend can easily be explained by more pronounced chain entanglements as discussed above [4,5,7]. For GICs prepared using branched PAA (Fig. 5b) this trend was less pronounced, again indicating that less chain entanglements are formed and that COOH to COO⁻ conversion is less complete for branched PAA, probably owing to sterical hindrance of some –COOH moieties.

3.5. Effect of mixing linear and branched PAA on GIC setting and properties

As differences in both PAA architecture and molecular weight resulted in pronounced differences in GIC setting characteristics, we investigated the possibility of tailoring the setting behavior, e.g. extending the setting time, by combining branched and linear PAA. Cements were therefore prepared containing mixtures of a linear and a branched PAA in different ratios. The two polymers either showed comparable dispersity (PAA_L⁶⁰ vs. PAA_B⁴¹) or more comparable molecular weights (PAA_L⁶⁰ vs. PAA_B⁴⁷) in order to identify the effect of these factors in a mixture.

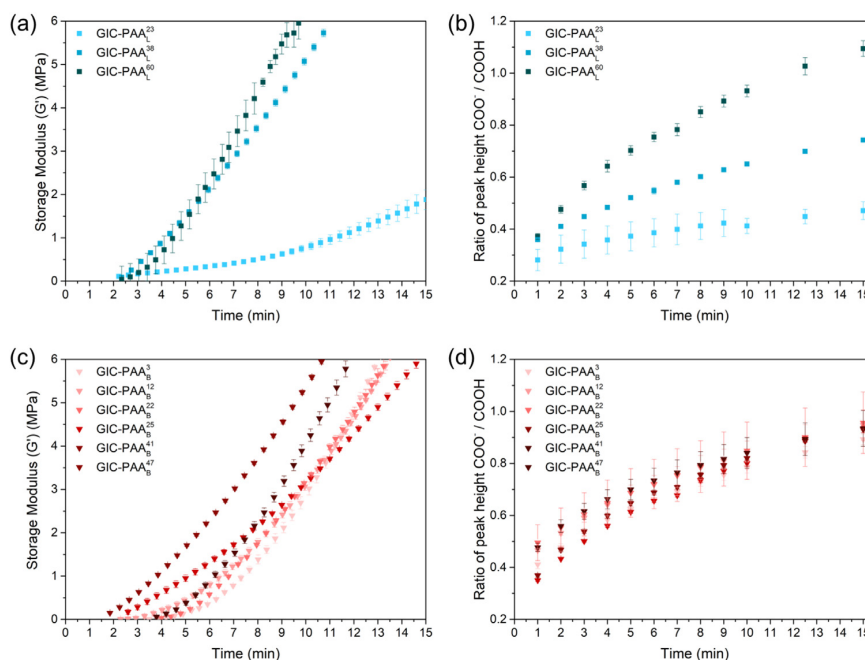


Fig. 4 – (a,c) Storage modulus and (b,d) setting profiles of GICs prepared using (a,b) linear or (c,d) branched PAA.

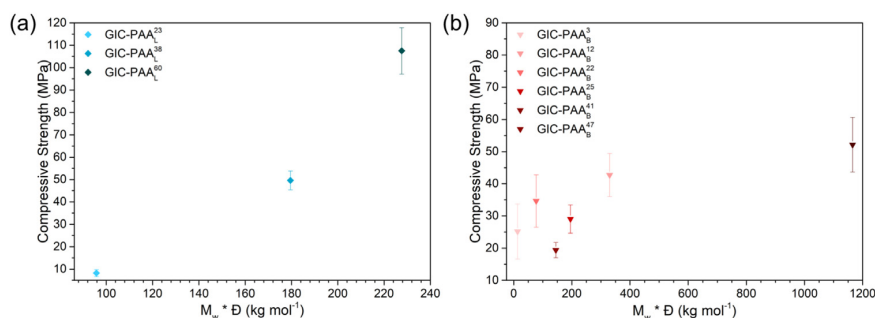


Fig. 5 – Compressive strength vs. $M_w \cdot \bar{D}$: GICs prepared using (a) linear or (b) branched PAA.

GICs prepared using either a binary mixture of branched and linear PAA, branched PAA only or linear PAA only showed comparable trends for G' if all PAA samples featured similar dispersity (Fig. 6a). FTIR setting profiles for these mixtures (Fig. 6b) can be interpreted in a similar manner, suggesting that dispersity might act as dominating factor here, overcoming the differences in molecular weight.

The storage modulus (Fig. 6c) of GICs prepared using branched PAA_{B47} of rather high dispersity ($\bar{D} = 24.8$) showed significantly lower G' than for GICs prepared from mixtures or from PAA_{L60} of lower dispersity ($\bar{D} = 3.8$). This lower value of G' can be explained by the broad distribution in PAA units for PAA_{B47} , as the presence of a significant number of lower molecular weight units led to a decrease in viscosity and thus resulted in a lower storage modulus. It is interesting to note that in mixtures with PAA_{L60} the presence of shorter chains did not seem to have a pronounced effect.

Surprisingly, GICs prepared from various mixtures of PAA_{L60} and PAA_{B47} showed a storage modulus closer to that of GICs containing exclusively PAA_{L60} . The broad molecular weight distribution of PAA_{B47} seemed to have little influence on the overall G' value even at a weight fraction of 50% in the polymer mixture. Varying the PAA_{L60} to PAA_{B47} ratio seemed to have a more pronounced influence on FTIR setting profiles than on G' , with a trend to slower COOH to COO⁻ conversion (i.e. slower setting) with higher PAA_{B47} content (Fig. 6d). This can be explained by a certain fraction of COOH groups being less accessible in PAA_{B47} and, thus, less reactive with regard to GIC formation.

Varying the PAA_{L60} to PAA_{B47} ratio also affected GIC compressive strength, with GIC- PAA_{B47} showing significantly lower compressive strength than GIC- PAA_{L60} (Fig. 7). This is not surprising, as linear PAA is likely to give higher strength in GICs owing to better PAA chain entanglement in the GIC

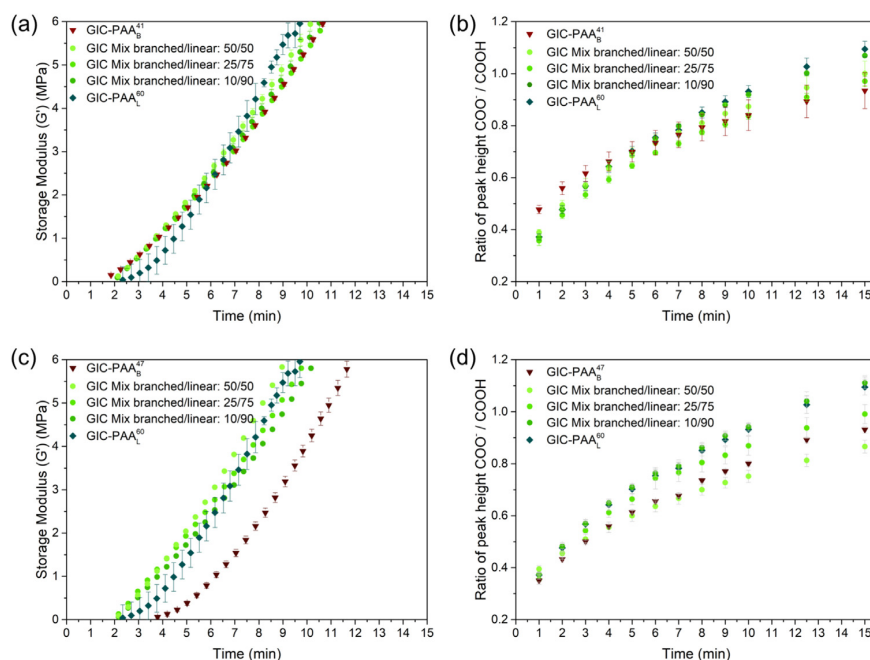


Fig. 6 – (a,c) Storage modulus and (b,d) setting profiles from FTIR analysis of GICs prepared using mixtures of linear and branched PAA for (a,b) similar \bar{D} , different M_w and (c,d) different \bar{D} , comparable M_w .

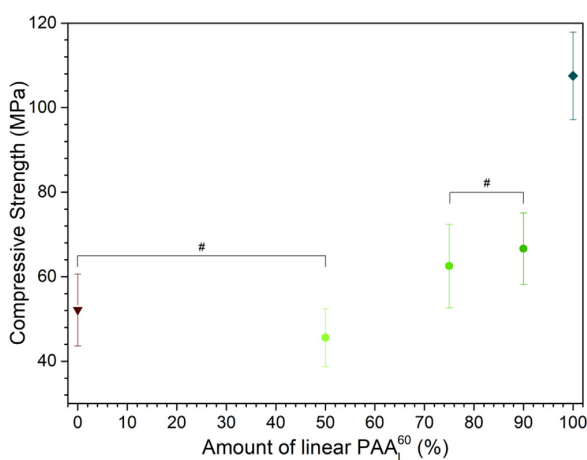


Fig. 7 – Compressive Strength of GIC prepared by mixing $PAA_{L^{60}}$ and $PAA_{B^{47}}$. (# — not significantly different, $p = 0.05$).

matrix. $PAA_{L^{60}}$ also has a higher molecular weight, which is also known to improve GIC strength [4,5,7]. The higher dispersity of $PAA_{B^{47}}$, i.e. the presence of shorter PAA chains, by contrast, seems to reduce GIC strength.

It is interesting to note, however, that adding linear to branched PAA here only seemed to have a strengthening effect for very high concentrations of linear PAA (noticed here from 75% $PAA_{L^{60}}$). By contrast, adding branched PAA to linear PAA caused a drastic reduction in compressive strength already

for small amounts (10%) of $PAA_{B^{47}}$ (Fig. 7). This indicates that while mixing linear and branched PAAs can be used for tailoring GIC properties in general, PAA molecular weight and dispersity need to be selected with care.

4. Conclusions

Experimental GICs with linear and branched PAA of varying molecular weight and dispersity and LG26 glass powder were successfully prepared. Our findings suggest that the PAA architecture (linear vs. branched) has a significant influence on GIC setting behavior and compressive strength. While using linear PAA resulted in faster setting but also significantly higher compressive strength, mixtures of linear and branched PAA could be shown to be an effective way of tailoring the setting and mechanical properties of novel GICs. While the effects in the presence of branched PAA to a large extent can be ascribed to a lower accessibility of COOH groups for neutralization, our studies suggest that besides molecular weight also the dispersity of the employed PAA material plays an important role.

Acknowledgements

The authors are grateful for financial support through the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, SCHA1640/12-1 – F.H.S. and P.B. and BR4608/3-1 – D.S.B. and R.W.) and we acknowledge Paul Wiemuth for the design of the ToC graphics.

REFERENCES

- [1] Wilson AD, Kent BE. The glass-ionomer cement, a new translucent dental filling material. *J Appl Chem Biotechnol* 1971;21:313.
- [2] Nicholson JW, Abiden F. Changes in compressive strength on ageing in glass polyalkenoate (glass-ionomer) cements prepared from acrylic/maleic acid copolymers. *Biomaterials* 1997;18:59–62.
- [3] Hill RG, Wilson AD, Warrens CP. The influence of poly(acrylic acid) molecular-weight on the fracture-toughness of glass ionomer cements. *J Mater Sci* 1989;24:363–71.
- [4] Wilson AD, Crisp S, Abel G. Characterization of glass-ionomer cements - 4. Effect of molecular weight on physical properties. *J Dent* 1977;5:117–20.
- [5] Wilson AD, Hill RG, Warrens CP, Lewis BG. The influence of polyacid molecular-weight on some properties of glass-ionomer cements. *J Dent Res* 1989;68:89–94.
- [6] Crisp S, Lewis BG, Wilson AD. Characterization of glass-ionomer cement: 3. Effect of polyacid concentration on physical-properties. *J Dent* 1977;5:51–6.
- [7] Fennell B, Hill RG. The influence of poly(acrylic acid) molar mass and concentration on the properties of polyalkenoate cements part I — compressive strength. *J Mater Sci* 2001;36:5193–202.
- [8] Ellis J, Anstice M, Wilson AD. The glass polyphosphonate cement: a novel glass-ionomer cement based on poly(vinyl phosphonic acid). *Clin Mater* 1991;7:341–6.
- [9] Ellis J, Wilson AD. A study of the cements formed between metal oxides and polyvinylphosphonic acid. *Polym Int* 1991;24:221–8.
- [10] Nicholson JW. Glass ionomer dental cements: update. *Mater Technol* 2010;25:8–13.
- [11] Specification for dental water-based cements, ISO 9917-1. Geneva: ISO; 2007.
- [12] Guggenberger R, May R, Stefan KP. New trends in glass-ionomer chemistry. *Biomaterials* 1998;19:479–83.
- [13] Zhao J, Weng YM, Xie D. Star-shape poly(acrylic acid)-composed glass-ionomer cements: effects of MW and arm number on mechanical properties. *J Appl Polym Sci* 2011;120:2390–9.
- [14] Zelmer C, Wang DK, Keen I, Hill DJT, Symons AL, Walsh LJ, et al. Synthesis and characterization of POSS-(PAA)(8) star copolymers and GICs for dental applications. *Dent Mater* 2016;32:E82–92.
- [15] Zhao J, Platt JA, Xie D. Characterization of a novel light-cured star-shape poly(acrylic acid)-composed glass-ionomer cement: fluoride release, water sorption, shrinkage, and hygroscopic expansion. *Eur J Oral Sci* 2009;117:755–65.
- [16] Flory PJ. Molecular size distribution in three dimensional polymers. I. Gelation. *J Am Chem Soc* 1941;63:3083–90.
- [17] Flory PJ. Molecular size distribution in three dimensional polymers. II. Trifunctional branching units. *J Am Chem Soc* 1941;63:3091–6.
- [18] Flory PJ. Molecular size distribution in three dimensional polymers. III. Tetrafunctional branching units. *J Am Chem Soc* 1941;63:3096–100.
- [19] Slark AT, Sherrington DC, Titterton A, Martin IK. Branched methacrylate copolymers from multifunctional comonomers: the effect of multifunctional monomer functionality on polymer architecture and properties. *J Mater Chem* 2003;13:2711–20.
- [20] Voit BI. Hyperbranched polymers: a chance and a challenge. *C R Chim* 2003;6:821–32.
- [21] Kim YH, Webster OW. Hyperbranched polyphenylenes. *Macromolecules* 1992;25:5561–72.
- [22] Voit B. New developments in hyperbranched polymers. *J Polym Sci A Polym Chem* 2000;38:2505–25.
- [23] Emrick T, Chang H, Frechet JMJ. An A2 + B3 approach to hyperbranched aliphatic polyethers containing chain end epoxy substituents. *Macromolecules* 1999;32:6380–2.
- [24] Wang D, Chen H, Su Y, Qiu F, Zhu L, Huan X, et al. Supramolecular amphiphilic multiarm hyperbranched copolymer: synthesis, self-assembly and drug delivery applications. *Polym Chem* 2013;4:85–94.
- [25] Boussif O, Lezoualch F, Zanta MA, Mergny MD, Scherman D, Demeneix B, et al. A versatile vector for gene and oligonucleotide transfer into cells in culture and in vivo: polyethylenimine. *PNAS* 1995;92:7297–301.
- [26] Cosimbescu L, Robinson JW, Bhattacharya P. In: Institute BM, editor. Branched polymers as viscosity and/or friction modifiers for lubricants. US: Battelle Memorial Institute; 2016.
- [27] Frechet JMJ, Henmi M, Gitsov I, Aoshima S, Leduc MR, Grubbs RB. Self-condensing vinyl polymerization: an approach to dendritic materials. *Science* 1995;269:1080–3.
- [28] Li C, He J, Li L, Cao J, Yang Y. Controlled radical polymerization of styrene in the presence of a polymerizable nitroxide compound. *Macromolecules* 1999;32:7012–4.
- [29] Alfurhood JA, Bachler PR, Sumerlin BS. Hyperbranched polymers via RAFT self-condensing vinyl polymerization. *Polym Chem* 2016;7:3361–9.
- [30] Matyjaszewski K, Gaynor GS, Kulfan A, Podwika M. Preparation of hyperbranched polyacrylates by atom transfer radical polymerization. 1. Acrylic AB* monomers in “living” radical polymerizations. *Macromolecules* 1997;30:5192–4.
- [31] Baskaran D. Synthesis of hyperbranched polymers by anionic self-condensing vinyl polymerization. *Macromol Chem Phys* 2001;202:1569–75.
- [32] Mori H, Seng DC, Lechner H, Zhang M, Mueller AH. Synthesis and characterization of branched polyelectrolytes. 1. Preparation of hyperbranched poly(acrylic acid) via self-condensing atom transfer radical copolymerization. *Macromolecules* 2002;35:9270–81.
- [33] Shallcross L, Roche K, Wilcock CJ, Stanton KT, Swift T, Rimmer S, et al. The effect of hyperbranched poly(acrylic acid)s on the morphology and size of precipitated nanoscale (fluor) hydroxyapatite. *J Mater Chem B* 2017;5:6027–33.
- [34] Whitty EG, Maniego AR, Bentwitch SA, Guillaneuf Y, Jones MR, Gaborieau M, et al. Cellular response to linear and branched poly(acrylic acid). *Macromol Biosci* 2015;15:1724–34.
- [35] O'Brien N, McKee A, Sherrington DC, Slark AT, Titterton A. Facile, versatile and cost effective route to branched vinyl polymers. *Polymer* 2000;41:6027–31.
- [36] Costello PA, Martin IK, Slark AT, Sherrington DC, Titterton A. Branched methacrylate copolymers from multifunctional monomers: chemical composition and physical architecture distributions. *Polymer* 2002;43:245–54.
- [37] Graham S, Cormack PAG, Sherrington DC. One-pot synthesis of branched poly(methacrylic acid)s and suppression of the rheological “polyelectrolyte effect”. *Macromolecules* 2005;38:86–90.
- [38] Eckardt O, Seupel S, Festag G, Gottschaldt M, Schacher FH. Synthesis and degradation of branched, photo-labile poly(acrylic acid) and polystyrene. *Polym Chem* 2019;10:593–602.
- [39] Isaure F, Cormack PAG, Sherrington DC. Facile synthesis of branched poly(methyl methacrylate)s. *J Mater Chem* 2003;13:2701–10.
- [40] Durie S, Jerabek K, Mason C, Sherrington DC. One-pot synthesis of branched poly(styrene-divinylbenzene) suspension polymerized resins. *Macromolecules* 2002;35:9665–72.

- [41] Baudry R, Sherrington DC. Facile synthesis of branched poly(vinyl alcohol)s. *Macromolecules* 2006;39:5230–7.
- [42] Isaure F, Cormack PAG, Sherrington DC. Facile synthesis of branched water-soluble poly(dimethylacrylamide)s in conventional and parallel reactors using free radical polymerisation. *React Funct Polym* 2006;66:65–79.
- [43] Eckardt O, Wenn B, Biehl P, Junkers T, Schacher FH. Facile photo-flow synthesis of branched poly(butyl acrylate)s. *React Chem Eng* 2017;2:479–86.
- [44] Besenius P, Slavin S, Vilela F, Sherrington DC. Synthesis and characterization of water-soluble densely branched glycopolymers. *React Funct Polym* 2008;68:1524–33.
- [45] Griffin SG, Hill RG. Influence of glass composition on the properties of glass polyalkenoate cements. Part IV: influence of fluorine content. *Biomaterials* 2000;21:693–8.
- [46] Walls AWG. Glass polyalkenoate (glass-ionomer) cements: a review. *J Dent* 1986;14:231–46.
- [47] Farrar DF, Rose J. Rheological properties of PMMA bone cements during curing. *Biomaterials* 2001;22:3005–13.
- [48] Valliant EM, Dickey BT, Price R, Boyd D, Filiaggi MJ. Fourier transform infrared spectroscopy as a tool to study the setting reaction in glass-ionomer cements. *Mater Lett* 2016;185:256–9.
- [49] Zhu XY, Zhou YF, Yan DY. Influence of branching architecture on polymer properties. *J Polym Sci B Polym Phys* 2011;49:1277–86.
- [50] Kim YH, Webster OW. Hyperbranched polyphenylenes. *Macromolecules* 1992;25:5561–72.
- [51] Hult A, Johansson M, Malmström E. Branched polymers II. Berlin Heidelberg: Springer; 1999.
- [52] Fréchet MJ. Functional polymers and dendrimers — reactivity, molecular architecture, and interfacial energy. *Science* 1994;263:1710–5.
- [53] Jikei M, Kakimoto M. Hyperbranched polymers: a promising new class of materials. *Prog Polym Sci* 2001;26:1233–85.
- [54] Mourey TH, Turner SR, Rubinstein M, Fréchet MJ, Hawker CJ, Wooley KL. Unique behavior of dendritic macromolecules - intrinsic-viscosity of polyether dendrimers. *Macromolecules* 1992;25:2401–6.
- [55] Turner SR, Walter F, Voit BI, Mourey TH. Hyperbranched aromatic polyesters with carboxylic-acid terminal groups. *Macromolecules* 1994;27:1611–6.
- [56] Turner SR, Voit BI, Mourey TH. All-aromatic hyperbranched polyesters with phenol and acetate end-groups — synthesis and characterisation. *Macromolecules* 1993;26:4617–23.

Aufgrund der steigenden Lebenserwartung müssen in Zukunft neue Materialien für neue biomedizinische Anwendung entwickelt werden. Mit Hilfe dieser soll der Wunsch der physischen Mobilität auch im Alter erfüllt werden. Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass Bioglas 45S5 ein Material mit hohem Potential ist. Trotz seiner hervorragenden bioaktiven Eigenschaften besitzt es jedoch, vor allem in Bezug auf die Kristallisationsneigung und Sinter Eigenschaften, noch deutliche Schwächen. Ziel dieser Arbeit war es, mit Hilfe der Substitution von CaO durch MgO oder ZnO die thermischen Eigenschaften zu verbessern ohne die hervorragenden Löslichkeitseigenschaften von Bioglas 45S5 zu verlieren. Hierfür wurde der Einfluss auf die Glaseigenschaften beider Glasreihen mit Substitutionsgehalten zwischen 2.5 und 100% charakterisiert.

Die Glasübergangstemperatur der Mg- und Zn-haltigen Gläser zeigt einen Minimumsverlauf infolge der Substitution. Ausgehend von der größeren Dietzel-Feldstärke von MgO und ZnO gegenüber CaO ist dies überraschend, jedoch resultiert dieser T_g -Verlauf aus der zunehmenden Konfigurationsentropie sowie eines vorhandenen Mischalkaliefekt. Durch die gleichzeitig zunehmenden Kristallisationstemperaturen verringert sich die Kristallisationsneigung beider Glasreihen und die Verarbeitbarkeit bei höheren Temperaturen verbessert sich. Dies zeigt sich bereits ab einer Substitution von 2.5%. Heizmikroskopieuntersuchungen weisen zudem darauf hin, dass die Mg- und Zn-haltigen Gläser besser zusammensintern als das Ausgangsglas 45S5. Der Austausch von CaO durch MgO und ZnO bietet somit die Möglichkeit, Gläser mit verbesserten thermischen Eigenschaften herzustellen.

Während ein vergleichbarer Einfluss der Substitution von MgO und ZnO auf die thermischen Eigenschaften der Glasreihen erkennbar ist, lässt sich dieser Trend in Hinblick auf die Löslichkeitseigenschaften nicht feststellen. Vorangegangene Untersuchungen an Gläsern mit hohen Substitutionsgehalten zeigten bereits, dass trotz vergleichbarem Ionenradius und Ladung Mg^{2+} bzw. Zn^{2+} -Ionen die Glaslöslichkeit völlig unterschiedlich beeinflussen. Ob dies für gering substituierte auch Gläser zutrifft, wurde in dieser Arbeit ebenfalls untersucht.

Die Mg-haltigen Gläser weisen unabhängig vom gewähltem Substitutionsgehalt keinen signifikanten Einfluss auf die chemische Beständigkeit gegenüber 45S5 auf. MgO übernimmt vermutlich eine vergleichbare Rolle wie CaO als Netzwerkmodifizierer. Die hergestellten Gläser bieten jedoch zusätzlich die Möglichkeit Mg^{2+} -Ionen in therapeutischen Ionenkonzentrationen freizusetzen.

Auch das Zn-haltige Glas mit geringem Substitutionsgehalt (2.5%) zeigt Ionenfreisetzung sowie Apatitbildung in Tris-Pufferlösung. Feines Glaspulver reagiert sogar vergleichbar schnell wie 45S5. Eine Steigerung des Zn-Anteils sorgt jedoch für eine verringerte Ionenabgabe und deutet auf eine Stabilisierung des Silicatnetzwerkes durch die Zn^{2+} -Ionen hin. Im Gegensatz zu MgO übernimmt ZnO vermutlich eher die Funktion eines Netzwerkbildners.

Neben Löslichkeitsexperimenten in Tris-Pufferlösungen wurde ebenfalls die Löslichkeit der Mg- bzw. Zn-haltigen Gläser mit einem Substitutionsgehalt von 2.5% in SBF untersucht. Hierbei zeigt sich sowohl für das Ausgangsglas 45S5 sowie das Mg- bzw. Zn-haltige Glas eine deutlich verlangsamte Apatitbildung im Vergleich zu Untersuchungen in Tris-Puffer. Zudem bildete sich statt des stöchiometrischen HAp ein carbonatsubstituierter Apatit des B-Typs.

Neben der Untersuchung an Bioglas 45S5 wurde der Einfluss der Austausch von CaO durch MgO in einem SiO_2 -CaO- CaF_2 -System untersucht. Diese Gläser sind von Interesse als Komponente für experimentelle Al-freie Glasionomere. Im Gegensatz zur Glasreihe basierend auf 45S5 ließ sich eine Abnahme der Glaslöslichkeit infolge des Austausches von CaO durch MgO ab einem Gehalt von 66% erkennen. Diese beeinflusst vor allem das Aushärteverhalten der Zemente signifikant. Je größer der Substitutionsgehalt, desto langsamer härten die Zemente aus. Dies beeinflusst außerdem die mechanische Festigkeit der hergestellten Zemente. Zwar steigern die eingebrachten Mg^{2+} -Ionen die Festigkeit, jedoch zeichnet sich ein konkurrierender Effekt zwischen der Festigkeitssteigerung und der Abnahme der Glaslöslichkeit ab. Infolge der verringerten Glaslöslichkeit nimmt die Aushärtegeschwindigkeit ab, sorgt jedoch gleichzeitig dafür, dass aufgrund der verringerten Ionenfreisetzung die Vernetzung der Zementmatrix drastisch abnimmt. Dies resultiert in der Bildung mechanisch schwächerer Zemente.

Neben der Glaskomponente beeinflusst ebenfalls die Polymerkomponente die Eigenschaften der Glasionomerezemente. Innerhalb dieser Arbeit wurden zusätzlich Zemente mit unterschiedlicher Polymerarchitektur hergestellt und systematisch charakterisiert. Hierbei zeigte sich, dass Zemente mit verzweigter PAA im Vergleich zu Zementen mit linearer PAA vergleichbarer Molmasse deutlich schneller aushärten. Jedoch verringert sich die Druckfestigkeit der erhaltenen Zemente dramatisch. Aufgrund der verzweigten Polymerstruktur wird die Bildung von Verschlaufungen von Polymerketten behindert und die dadurch resultierende zusätzliche Festigkeitssteigerung der Zemente entfällt. Trotz dessen lässt sich eine Steigerung der Druckfestigkeit infolge einer Molmassensteigerung erkennen. Diese ist für GIZ mit linearen Polymersäuren bekannt und zeigt sich ebenfalls für die in dieser Arbeit untersuchten GIZ mit verzweigter PAA.

Aber nicht nur Zemente die ausschließlich lineare oder verzweigte Polymersäure enthielten wurden charakterisiert. Sondern ebenfalls GIZ die eine Mischung beider Polymerarchitekturen enthielt. Dies bietet eine Möglichkeit Aushärteeigenschaften und Festigkeiten der Zemente im Hinblick auf die potentielle Anwendung einzustellen. Anhand der erhaltenen Ergebnisse lässt sich zudem erkennen, dass nicht nur die Molmasse der Polymere, sondern ebenfalls die Dispersität einen signifikanten Einfluss auf die Zementeigenschaften besitzt.

Owing to the increasing life expectancy of humans, the need for new materials for biomedical applications is growing. With the aid of these, the wish of older people to be physically active hopefully will be fulfilled. Several investigations showed that bioglass 45S5 is a material with great potential, owing to its capacity to bond to bone, stimulating new bone formation and degrade in timely accordance with bone growth. Despite these outstanding bioactive properties of 45S5, it possesses various disadvantages regarding crystallization and sintering behavior. The aim of this work was to improve the thermal properties through MgO or ZnO for Ca substitution without changing the solubility behavior. Therefore two glass series were prepared with substitution between 2.5 and 100%, and the effect on glass properties was characterized.

The glass transition temperatures for both the Mg and Zn series went through a minimum with substitution. This trend was surprising because MgO and ZnO have a higher Dietzel field strength compared to CaO and should result in an increase of T_g . This unexpected trend can be explained by an increase of the configurational entropy as well as the presence of a mixed cation effect. Besides, the crystallization temperatures increased for the different glasses which, together with the decreasing T_g , resulted in improved glass processing at higher temperatures. Even a substitution of 2.5% is enough to obtain glasses with improved processing. Heating microscopy analysis of the glasses containing larger amounts of MgO or ZnO confirmed improved sintering properties. MgO or ZnO for CaO substitution is therefore an effective way to prepare glasses with improved thermal properties.

While a comparable effect of MgO or ZnO for CaO substitution was detected for the thermal properties, the dissolution behavior of the two glass series was very different. Previously published investigations on a glass containing higher substitution showed that despite a comparable ionic radius of Mg^{2+} and Zn^{2+} , the glass solubility is affected in a completely different way. A similar effect was found here.

Mg-containing glasses showed no significant differences in glass solubility compared with bioglass 45S5. This suggests that MgO takes the role of a network modifier comparable to CaO. Besides the comparable dissolution properties, the Mg-containing glasses provide the additional release of potentially therapeutical Mg^{2+} ions. The Zn-containing glass with 2.5% substitution showed ion release and apatite formation in Tris buffer solution. Fine glass powder reacted similarly fast as bioglass 45S5. However, an increase in Zn content reduced the glass solubility, suggesting that Zn^{2+} ions stabilize the silicate network. In contrast to MgO, the ZnO takes a structural role in the glass showing similarities to that of a network former, i.e. it acts like an intermediate oxide.

Additionally, solubility experiments were performed using simulated body fluid (SBF) as an immersion medium. Bioglass 45S5 as well as the Mg- and Zn-containing glasses with the lowest substitution (2.5%) showed slower apatite formation compared to that in Tris buffer solution. Furthermore, B-type carbonate-substituted hydroxyapatite was formed when the glass powder was stored in SBF.

Besides the investigation on bioglass 45S5, the effect of the MgO or ZnO for CaO substitution on a SiO_2 -CaO- CaF_2 glass series were performed. These glasses are interesting as a component for novel aluminum-free glass ionomer cements. In contrast to the findings for bioglass 45S5, the results showed a decrease in glass solubility for the Mg-containing glasses with a substitution of 66%. This lower glass solubility affected the setting reaction significantly, with higher substitution causing a slower setting reaction of the cement. Furthermore, the lower glass solubility influenced the mechanical properties of the cements. Even though, the Mg^{2+} ions increased the cement strength, a competitive effect between the increase in strength and the decrease in glass solubility seemed to occur. While the lower glass solubility decreased the setting velocity, the amount of released ions decreases also, reducing the ionic cross-linking of the cement matrix. This results in the formation of cements with poor mechanical properties.

Besides the glass component, the polymeric component used to prepare GICs also affects the properties. This work systematically investigated the effect of the polymer architecture on cement properties. GICs containing branched PAA showed a faster setting compared to cement where linear PAA with a comparable molecular weight was used. However, the compressive strength was dramatically lower. Owing to the branched polymer structure, the formation of entanglements is limited reducing mechanical performance. Despite that, an increase in molecular weight of the branched PAA caused an increase in com-

pressive strength. This was already shown for cements containing linear PAA and was confirmed for branched PAA in this work.

Mixing linear and branched PAA in GIC formulation was shown to offer the possibility to tailor the setting and the mechanical properties. In addition, results suggest, that besides molecular weight the polymer dispersity shows also a significant effect on the cement properties.

Experimentelle Durchführung und Analyseverfahren

7.1 Glas

7.1.1 Glasherstellung

In den auf Bioglas 45S5 (46.1 SiO₂ - 2.6 P₂O₅ - 26.9 CaO - 24.3 Na₂O) basierenden Glasserien wurde der CaO-Gehalt durch MgO (Mg-Reihe) oder ZnO (Zn-Reihe) mit Substitutionsgehalten von 2.5, 5, 7.5, 10 und 15 (Publikation 4.1, 4.3) bzw. 25, 50, 75 und 100% (Publikation 4.2) ersetzt. Die entsprechenden Glaszusammensetzungen können Tabelle 7.1 entnommen werden. Gemenge aus SiO₂, Na₃PO₄, NaCO₃, CaCO₃ und MgCO₃ bzw. ZnO Pulver (*Carl Roth GmbH & Co. KG; Merck KGaA*) wurden in einem Pt-Tiegel bei 1200 °C in einem Mittelfrequenzofen geschmolzen. Es wurde stets darauf geachtet, dass das Gemenge schrittweise in den Tiegel überführt wurde. Hierdurch konnte ein starkes Aufschäumen durch eine mögliche Gasentwicklung während des Schmelzens verhindert werden. Das vollständig geschmolzene Gemenge wurde für eine Stunde bei 1350 °C geläutert, um eine homogene und blasenfreie Schmelze zu erhalten. Anschließend wurde die Schmelze aus dem Tiegel in kaltes Wasser gegossen und gefrittet. Durch das rasche Abkühlen sollte eine mögliche spontane Kristallisation des Glases unterbunden werden. Die resultierende Glasfritte wurde bei 100 °C über Nacht getrocknet. Für die Herstellung von Dilatometrieproben wurde ein Teil der Glasfritte bei 1350 °C wieder aufgeschmolzen und in eine Messingform gegossen. Der erhaltene Glasblock wurde anschließend in einen vortemperierten Kühllofen platziert, eine Stunde bei 500 °C gehalten und im ausgeschalteten Ofen über Nacht auf Raumtemperatur abgekühlt. Zylindrische Proben (Dimensionen) für die Dilatometrie-messung wurden anschließend aus dem Block gebohrt. Die restliche Glasfritte wurde mittels einer Kugelmühle (KM 1, Janetzki, VEB Zentrifugenbau Engelsdorf) gemahlen und mit Hilfe von Analysesieben auf Partikelgrößen von 125 ≤ x ≤ 250 µm (grob) bzw. ≤ 38 µm (fein) fraktioniert.

Tab. 7.1: Nominale Glaszusammensetzungen der auf Bioglas 45S5 basierenden MgO- bzw. ZnO-Glasreihen (mol%).

	SiO ₂	P ₂ O ₅	Na ₂ O	CaO	MgO	ZnO
Mg100	46.31	2.6	24.35	-	26.91	-
Mg75	46.31	2.6	24.35	6.73	20.18	-
Mg50	46.31	2.6	24.35	13.46	13.46	-
Mg25	46.31	2.6	24.35	20.18	6.73	-
Mg15	46.31	2.6	24.35	22.87	4.04	-
Mg10	46.31	2.6	24.35	24.22	2.69	-
Mg7.5	46.31	2.6	24.35	24.89	2.02	-
Mg5	46.31	2.6	24.35	25.56	1.35	-
Mg2.5	46.31	2.6	24.35	26.24	0.67	-
45S5	46.31	2.6	24.35	26.91	-	-
Zn2.5	46.31	2.6	24.35	26.24	-	0.67
Zn5	46.31	2.6	24.35	25.56	-	1.35
Zn7.5	46.31	2.6	24.35	24.89	-	2.02
Zn10	46.31	2.6	24.35	24.22	-	2.69
Zn15	46.31	2.6	24.35	22.87	-	4.04
Zn25	46.31	2.6	24.35	20.18	-	6.73
Zn50	46.31	2.6	24.35	13.46	-	13.46
Zn75	46.31	2.6	24.35	6.73	-	20.18
Zn100	46.31	2.6	24.35	-	-	26.91

Weiterhin wurden unterschiedliche Glasreihen auf Basis des Systems SiO₂-CaO-CaF₂ hergestellt (Publikation 4.5). Hierbei wurde der SiO₂- und CaF₂-Gehalt konstant gehalten, während ein bzw. zwei Drittel des CaO durch MgO ersetzt wurde (Glaszusammensetzungen siehe Tabelle 7.2). Verschiedenen Glasgemenge aus SiO₂, CaCO₃, CaF₂ und MgCO₃ (*Carl Roth GmbH & Co. KG; VEB Chemiewerke Nünchritz; Merck KGaA*) wurden in einem Pt-Tiegel bei 1350 °C im Mittelfrequenzofen geschmolzen und bei 1450 °C für eine Stunde geläutert. Glasfritten und -blöcke wurden hergestellt wie für die Mg- und Zn-Serie bereits beschrieben.

Tab. 7.2: Nominale Glaszusammensetzungen der auf dem System SiO_2 - CaO - CaF_2 basierenden Glasreihe (mol%).

	SiO_2	CaO	CaF_2	MgO
0Mg	45	45	10	-
15Mg	45	30	10	15
30Mg	45	15	10	30

7.1.2 Glasstruktur

Die Struktur der hergestellten Gläser wurde mit Röntgendiffraktometrie (XRD) und Fourier-Transformierter-Infrarotspektroskopie (FTIR) analysiert. Für beide Untersuchungen wurde das Glaspulver mit einer Kugelmühle (*Pulverisette 23, FRITSCH GmbH*) bzw. einem Mörser und Pistill aufgemahlen.

Diffraktogramme wurden für alle Glaspulver im 2θ -Bereich von 10 bis 60° mit einer Messgeschwindigkeit von 1°min^{-1} aufgenommen (Cu_α -Strahlung, 30 kV, 10 mA, *Miniflex 300, Rigaku Corporation*).

Für die FTIR-Analyse an Pulverproben wurde ein ATR (attenuated-total-reflection)-Aufsatz genutzt. FTIR-Spektren wurden für alle Gläser im Wellenzahlbereich von 500 bis 4000 cm^{-1} aus der Messung des Infrarotsignals erhalten (32 Scans, Auflösung: 4 cm^{-1} , *Cary 630 FTIR, Agilent Technologies Inc.*).

Die Dichte der verschiedenen Gläser wurde mittels Heliumpyknometrie (*Accupyc 1334, Micromeritics GmbH*) bestimmt. Die erhaltenen Dichtewerte wurden im Anschluss für die Berechnung des molaren Volumens (V_m) der einzelnen Gläser verwendet [229]:

$$V_m = \frac{M_{\text{glass}}}{\rho_{\text{glass}}} \quad (7.1)$$

7.1.3 Thermische Analyse

Anhand Dilatometrie- und dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC)- Messungen wurden die thermischen Eigenschaften der hergestellten Gläser charakterisiert (Publikation 4.2, 4.1).

Für die Dilatometrieuntersuchungen wurden zylindrische Proben mit einer Heizrate von 5 K min^{-1} auf 900°C erwärmt (*DIL 402 PC, NETZSCH-Gerätebau GmbH*) und die Längenänderung als Funktion der Temperatur aufgenommen. Aus den erhaltenen Dilatometriekurven ließen sich mit Hilfe des Tangentenverfahrens die Glastransformationstemperatur (T_g) der unterschiedlichen Gläser bestimmen. Des weiteren konnten aus den Dilatometriekurven die thermischen Ausdehnungskoeffizienten bestimmt werden. Parallel dazu wurde zusätzlich der theoretische thermische Ausdehnungskoeffizient anhand der Glaszusammensetzung berechnet werden. Hierfür wurde das Appen-Modell (Gleichung 7.2) herangezogen, das einzelne lineare Ausdehnungsfaktoren (α_i) der Komponente in Abhängigkeit der Zusammensetzung in mol% (C_i) berücksichtigt.[16, 280, 281]

$$\text{TEC} = \sum_i \alpha_i C_i \quad (7.2)$$

DSC-Messungen wurden an grobem Glaspulver der Mg- und Zn-Glasreihe durchgeführt. Die Proben wurden mit einer Heizrate von 10 K min^{-1} erhitzt (*STA 449 Jupiter, NETZSCH-Gerätebau GmbH, Selb, Deutschland*). Charakteristische Temperaturen wie T_g , Onset der Kristallisationstemperatur (T_c), Kristallisationspeaktemperatur (T_x) sowie Schmelztemperatur (T_m) wurden den DSC-Kurven entnommen.

Um zusätzlich Aussagen über die Glasstabilität der einzelnen Zusammensetzungen treffen zu können, wurden unterschiedliche Glasstabilitätsparameter aus den charakteristischen Temperaturen berechnet. Hierbei wird unterschieden in Parameter, die nur zwei (Prozessfenster) oder drei charakteristische Temperaturen, wie der Hraby- (K_H), Weinberg- (K_W) sowie der Glasstabilitätsparameter nach Lu & Liu (K_{LL}), zur Berechnung benötigen.[239, 282–284]

$$\text{Prozessfenster} = T_c - T_g \quad (7.3)$$

$$K_H = \frac{T_c - T_g}{T_m - T_c} \quad (7.4)$$

$$K_W = \frac{T_c - T_g}{T_m} \quad (7.5)$$

$$K_{LL} = \frac{T_c}{T_g + T_m} \quad (7.6)$$

Zusätzlich zu Dilatometrie- und DSC-Untersuchungen wurde mittels Erhitzungsmikroskopie die Veränderung der Probengeometrie in Abhängigkeit von der Temperatur für die hochsubstituierten Gläser (25 -100%) der Mg- und Zn-Glasreihen untersucht. Zylindrische Proben (3 x 2 mm) wurden aus Glaspulvern ($\leq 48 \mu\text{m}$) gepresst. Um stets für einen identischen Pressdruck zu sorgen, wurden die Proben mittels einer Handpresse hergestellt. Die Proben wurden mit einer Heizrate von 40 K min^{-1} im Erhitzungsmikroskop (*HSM/ODHT, Misura Expert Systems*) auf 480°C erhitzt. Anschließend wurde die Temperatur mit verminderter Heizrate (5 K min^{-1}) auf 1200°C erhöht. Alle 5 K wurde ein Bild des Probenschattenrisses aufgenommen, um Änderungen in Probenhöhe und -form zu dokumentieren. Aus der Änderung der Höhe des Schattenrisses in Abhängigkeit der Temperatur resultierten die Sinterkurven der einzelnen gemessenen Proben. Anhand dieser ließen sich Sintertemperatur (T_{si}), Beginn und Ende der Kristallisation (T_{xi} , T_{xf}), Kristallisationsbereich ($\Delta T_x = T_{xf} - T_{xi}$) sowie der Beginn des Liquidus (T_f) der Gläser bestimmen.[113]

Gepresste Sinterproben der Gläser 45S5, Mg50 und Zn50 wurden außerdem bis zur Endtemperatur des Sinterns (T_{se}) in gleicher Weise wie bei der Heizmikroskopieuntersuchung aufgeheizt. Sobald die Temperatur erreicht war, wurden die Proben aus dem Ofen entnommen. Von frischen Bruchstellen wurden anschließend Rasterelektronenaufnahmen aufgenommen.

Zudem wurden Glaspulver von 45S5 sowie den Mg- und Zn-Gläsern mit Substitutionsgehalten von 25 bis 100% ebenfalls vergleichbar bis T_{se} erwärmt (HT 04/17, Nabertherm GmbH). Im Anschluss wurden die Pulver mittels XRD-Untersuchen auf mögliche Kristallisation untersucht (Cu_α -Strahlung, 30 kV, 10 mA, $10-60^\circ 2\theta$, *Miniflex 300, Rigaku Corporation*).

Die Gläser des Systems $\text{SiO}_2 - \text{CaO} - \text{CaF}_2$ wurden ebenfalls mittels Dilatometrie und DSC analysiert (Publikation 4.5). Pulverproben wurden bis 1000°C aufgeheizt ($125 \leq x \leq 250 \mu\text{m}$; 10 K min^{-1} , *PT1600, Linseis Messgeräte*). Aus den erhaltenen DSC-Kurven wurden ebenfalls T_g , T_c und T_x entnommen. Da der Liquidus diese Gläser oberhalb von 1000°C liegt, war die Bestimmung von T_m nicht möglich.

Zusätzlich wurden die Gläser mittels Differenzthermoanalyse (DTA) untersucht. Feines Glaspulver mit einer Heizrate von 10 K min^{-1} aufgeheizt (vorhandener *Eigenbau, Otto-Schott-Institut Jena*). Das Kristallisationsverhalten der Glasreihe in Abhängigkeit des Mg-Gehaltes wurde ebenfalls untersucht. Feines Glaspulver wurde im Ofen (*LT3/11/B410, Nabertherm GmbH*) bis auf T_x erwärmt und anschließend für 10 Minuten bzw. 3 Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Im Anschluss wurde der Ofen ausgeschaltet und das Pulvers über Nacht abgekühlt. Getempertes Pulver wurde im Anschluss mittel Röntgendiffraktometrie charakterisiert (Cu_α -Strahlung, 30 kV, 10 mA, $5-75^\circ 2\theta$, *Miniflex 300, Rigaku Corporation*).

7.1.4 Statische Löslichkeitsversuche

Löslichkeitsverhalten in Tris-Puffer-Lösung

Die chemische Beständigkeit der Mg- und Zn-Glasreihen wurden in Tris(hydroxymethyl)aminomethan (Tris)-Puffer-Lösung untersucht.

Für die Herstellung der Tris-Puffer-Lösung (0.062 molar) wurden 15.09 g Tris-Pulver (*Tris Pufferan*, $\geq 99.9\%$, *Carl Roth GmbH & Co. KG*) zu 1600 mL deionisiertem Wasser (dH_2O) hinzugefügt und für fünf Minuten gerührt, bis sich der Feststoff vollständig löste. Anschließend wurden 44.2 mL Salzsäure (HCl , 1M, *Carl Roth GmbH & Co. KG*) hinzugegeben und die Lösung über Nacht im Schüttelinkubator auf 37°C temperiert. Durch Zusatz weiterer HCl -Lösung wurde der pH-Wert der Lösung auf 7.4 bei 37°C eingestellt und im Anschluss mit dH_2O auf ein Gesamtvolumen von 2 L aufgefüllt. Die hergestellte Tris-Puffer-Lösung wurde bei 37°C im Schüttelinkubator gelagert.

Löslichkeitsexperimente des Basisglases 45S5 sowie für Mg- und Zn-Gläser wurden für verschiedene Zeiträume (7, 72, 168 h) durchgeführt (Publikation 4.3). Zusätzlich wurde die chemische Beständigkeit des Basisglases sowie der Gläser mit den geringsten Gehalten an Mg bzw Zn (2.5, 5%) nach 12 h und 24 h analysiert. Um einen Ausgangswert des pH-Wertes für jede Probe zu erhalten, wurde zunächst der pH-Wert der Tris-Lösung bestimmt (Seven Go, Mettler-Toledo AG). Im Anschluss daran wurde grobes Glaspulver (75 mg, $125 \leq x \leq 250 \mu\text{m}$) zu 50 ml Tris-Puffer-Lösung hinzugegeben und bei 37°C gelagert. Der pH-Wert der Tris-Puffer-Lösung wurde jeweils zu den unterschiedlichen Zeitpunkten gemessen. Der pH-Wertmessungen wurden in Dreifachbestimmung durchgeführt sowie mit Blindproben kontrolliert. Der Mittelwert der drei Einzelmessungen sowie die berechnete Standardabweichung wurde als Ergebnis verwendet. Anschließend wurde das Glaspulver abfiltriert, mit Aceton gespült, um eine potentiell weiter ablaufende Reaktion des Glaspulvers zu unterbinden und über Nacht getrocknet.

Darüber hinaus wurde der Einfluss der Partikelgröße auf das Löslichkeitsverhalten zusätzlich für die Gläser 45S5, Mg_{2.5} und Zn_{2.5} untersucht (4.4). Der Ablauf des Löslichkeitsversuches blieb unverändert, lediglich die Partikelgröße des verwendeten Glaspulvers wurde variiert (grob: $125 \leq x \leq 250 \mu\text{m}$, fein: $\leq 38 \mu\text{m}$).

Das Filtrat wurde verwendet, um die Konzentration an freigesetzten Ionen aus dem Glas mittels optischer Emissionsspektroskopie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-OES) zu bestimmen. Hierfür wurde 30 mL der Lösung abgetrennt und mit 1.5 ml HNO_3 (65%, *Merck KGaA*) angesäuert. Die Proben wurden am

Institut für Geowissenschaften der Friedrich-Schiller-Universität Jena analysiert (ICP-OES spectrometer 725ES, Agilent). Gemessene Ionenkonzentrationen wurde anschließend auf die ursprünglich im unbehandelten Glas enthaltenen Ionenkonzentration normiert, um den prozentualen Anteil der gelösten Ionen in Abhängigkeit der Glaszusammensetzung aufzuzeigen

Das gelagerte Glaspulver wurde mittels ATR-FTIR-Spektroskopie und Röntgendiffraktometrie analysiert, um Veränderungen bzgl. der Glasstruktur und potentieller neuentstandener Phasen zu detektieren.

Löslichkeitsverhalten in SBF-Lösung

Die Löslichkeit der Gläser 45S5, Mg2.5 und Zn2.5 wurde zusätzlich in simulierter Körperflüssigkeit (SBF) untersucht (Publikation 4.4).

Die SBF-Lösung wurde nach Helebrant et. hergestellt.[145] Hierfür wurden in einem 1 L-Maßkolben konzentrierte Salzlösungen von KCl, NaCl, NaHCO₃, MgSO₄ · 7 H₂O, CaCl₂, Tris-Puffer, NaN₃ und KH₂PO₄ zu etwa 500 ml dH₂O hinzugefügt. Im Anschluss wurde das Volumen auf 1 L mit dH₂O aufgefüllt. Die Reihenfolge, von KCl zu KH₂PO₄, sowie das jeweilige hinzugefügte Volumen der verschiedenen Lösungen kann aus Tabelle 7.3 entnommen werden.

Tab. 7.3: Reihenfolge und Volumen der verwendeten Salzlösungen zur Herstellung von 1 l SBF-Lösung.

Salzlösung	Konzentration (g l ⁻¹)	Volumen (ml)
(1) KCl	59.64	5
(2) NaCl	116.88	59
(3) NaHCO ₃	45.37	18
(4) MgSO ₄ · 7 H ₂ O	49.30	5
(5) CaCl ₂	11.10	25
(6) Tris-Puffer	121.16	50
(7) NaN ₃	100.00	10
(8) KH ₂ PO ₄	27.22	5

Für die Löslichkeitsversuche in SBF-Lösung wurden jeweils 75 mg des feinen Glaspulvers für 6, 12, 24, 72 und 168 h bei 37 °C im Schüttelinkubator gelagert. Die pH-Wert-Messung sowie Pulvercharakterisierung wurden in gleicher Weise durchgeführt wie für die Experimente in Tris-Puffer-Lösung.

Löslichkeitsverhalten in Zellkulturmedium

Grobes Glaspulver (75 mg, $38\text{ }\mu\text{m} < x < 63\text{ }\mu\text{m}$) des Systems SiO_2 - CaO - CaF_2 wurde für statische Löslichkeitsversuche in 50 mL Zellkulturmedium (Minimum Essential Medium Eagle M4526, Sigma Aldrich) bei 37°C für 1 bzw. 7 Tage im Schüttelinkubator gelagert (Publikation 4.5). Das Zellkulturmedium besteht aus zahlreichen Bestandteilen wie anorganischen Salzen (z.B. CaCl_2 , MgSO_4 , KCl), Aminosäuren (z.B. L-Alanin, L-Glutamin, L-Leucin), Vitaminen (z.B. L-Ascorbinsäure, Folsäure, Biotin) sowie zusätzliche Bestandteile (z.B. Glucose, Guanosin, Adenosin).[285] Glaspulver wurde im Anschluss an die unterschiedlichen Zeitpunkte mittels ATR-FTIR charakterisiert.

7.1.5 Dynamische Löslichkeitsversuche

Frühe Zeitpunkte des Löslichkeitsverhaltens der Gläserreihe im System SiO_2 - CaO -(MgO -) CaF_2 wurden mit Hilfe dynamischer Löslichkeitsexperimente charakterisiert (Publikation 4.5). Hierbei wurde eine Messzelle an ein ICP-OES (*Optima 5300 DV*, *Perkin Elmer*) gekoppelt. Der Messaufbau sowie der Messablauf wurde bereits detailliert in der Literatur gezeigt. [29, 42, 68, 286] Die Messzelle wurde mit 200 bis 250 mg (normiert auf 243 mg) Glaspulver mit einer Partikelgröße zwischen $315 \leq x \leq 500\text{ }\mu\text{m}$ gefüllt. Eine zufällige Verteilung der Glaspartikel wurde angenommen. Die Messzelle wurde kontinuierlich von Tris-Puffer-Lösung durchflossen. Im Anschluss wurde die Lösung on-line in einem an die Messzelle gekoppelten ICP-OES analysiert. Infolgedessen konnten die Ionenkonzentrationen der herausgelösten Ionen aus dem Glas bestimmt werden. Ausgehend von der Glaszusammensetzung wurde der prozentuale Anteil an freigesetzten Ionen berechnet.

7.2 Glasionomerzement

7.2.1 Zementherstellung

Al-freie GIZ wurden durch Vermengen von Glaspulver der unterschiedlichen Glasreihen im System $\text{SiO}_2\text{-CaO-CaF}_2$ mit wässriger Poly(vinylphosphonsäure-co-acrylsäure)(P(VPA-co-PAA)-Lösung hergestellt. Hierfür wurde die Glas- sowie Polymerkomponente (P(VPA-co-PAA, $M_w = 40\text{-}70 \text{ kg mol}^{-1}$, 40 %, S&C Polymer) mit einem Plastikspatel, im Glas-Polymer-Verhältnis von 1:3, homogen gemischt (Publikation 4.5).

Weiterhin wurden aluminiumhaltige GIZ durch Vermengen von Aluminosilikatglaspulver LG26 ($4.5\text{SiO}_2\text{-}3\text{Al}_2\text{O}_3\text{-}1.5\text{P}_2\text{O}_5\text{-}3\text{CaO-}2\text{CaF}_2$, First Scientific Dental GmbH) mit kommerzieller linearer PAA (PAA_L^{58} , Advanced Healthcare Ltd. UK) sowie mit im Labor synthetisierten linearer bzw. verzweigter PAA. Die PAAs wurden durch die Arbeitsgruppe von Prof. F.H. Schacher der Friedrich-Schiller-Universität Jena hergestellt (Publikation 4.6). Zur Herstellung der GIZ wurde Glas- und PAA-Pulver vermengt und anschließend dH_2O hinzugegeben. Die Zemente wurden im Glas-PAA- dH_2O -Verhältnis von 4:1:1 gemischt. PAA-Pulver und dH_2O wurden in der gleichen Masse verwendet, um stets eine Säurekonzentration von 50 % zu erhalten.

Die im Labormaßstab hergestellten linearen bzw. verzweigten PAAs (Arbeitsgruppe von Prof. F.H. Schacher, Friedrich-Schiller-Universität Jena) wurden entweder über eine Poly(tert-Butylacrylat) Zwischenstufe (Route A) oder über die Polymerisation von Acrylsäure (AA, Route B) unter Verwendung der Strathclyde-Methode hergestellt (Abb.: 7.1).

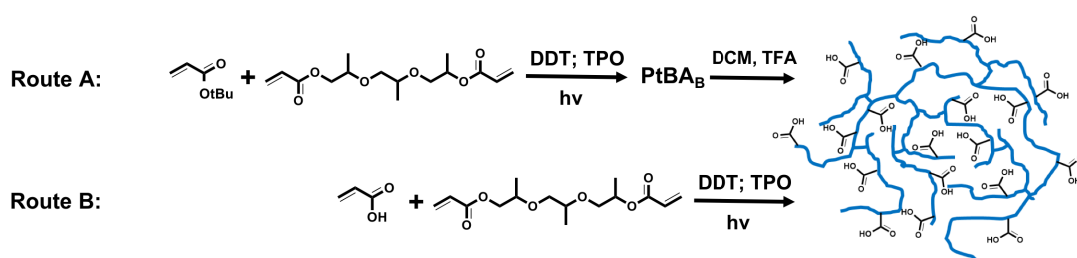


Abb. 7.1: Reaktionsschemata der unterschiedlichen Synthesewege der linearen bzw. der verzweigten PAA unter Verwendung der „Strathclyde“-Methode.

Für die Herstellung des Poly(tert-Butylacrylat) wurde ein Reaktionsfläschchen mit tBA (99%, Acros) und einer Stammlösung aus Diphenyl(2,4,6-trimethylbenzoyl)phosphinoxid (TPO, Initiator, abcr GmbH), Dodecanthiol (DDT, Kettentransferagent, VWR International GmbH) und Tripropyleneglycoldiacrylat (TPGDA, Vernetzer, Sigma Aldrich, Mischung an Isomeren) in THF befüllt und durch Argoneinleitung für 30 Minuten entgast. Danach wurde die Lösung für

15 Minuten intensiver UV-Strahlung ausgesetzt und direkt im Anschluss 3 ml THF hinzugefügt. Das synthetisierte Polymer (P(tert-Butylacrylat), PtBA) wurde daraufhin in einer Methanol/H₂O-Lösung (50 vol%, 10-facher Überschuss) gefällt, in Aceton wieder gelöst und unter reduziertem Druck getrocknet. Zur Herstellung der linearen bzw. verzweigten PAA musste die tert-Butyl-Gruppe geschützt werden. Hierfür wurde das PtBA in Dichlormethan (DCM) im Verhältnis $m(\text{PtBA})[\text{g}]: v(\text{DCM})[\text{ml}] = 1:6$ gelöst und Trifluoressigsäure (TFA) im Verhältnis $m(\text{PtBA})[\text{g}]: m(\text{TFA})[\text{ml}] = 0.6:1$ zusätzlich hinzugegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei 60 °C gerührt und das PAA ausfällt. Das Fällungsprodukt wurde danach 3-fach in DCM gewaschen, in Dioxan gelöst und gefriergetrocknet.

Für die Route B der verzweigten PAA wurden ebenfalls TPO, DDT und TPG-DA in THF gelöst, jedoch AA (99.5%, *Alfa Aesar GmbH Co KG*) als Monomer verwendet. Die Lösung wurde für 30 Minuten durch die Einleitung von Argon entgast und im Anschluss für 20 Minuten UV-Licht ausgesetzt. Das Polymer wurde bei Raumtemperatur in kaltem Diethylether gefällt, danach gefiltert und getrocknet.

Die Molmassenverteilung (M_n , M_w) aller verwendeten PAAs wurde extern mittels Gel-Permeations-Chromatographie (GPC) bestimmt. Die wasserlöslichen PAA-Proben wurden mit Hilfe eines JASCO Systems (untersucht, das zusätzlich mit einer PU-980 Pumpe, einem AS-2051 Autosamplers sowie einem RI-2031 Plus Brechzahl-detektor ausgestattet war. Die Trennung wurde in Wasser, welches 0.08 M Na₂HPO₄ und 0.05% NaN₃ enthielt, mit einer Fließgeschwindigkeit von 1 mLmin⁻¹ auf einer SUPREMA 30 Å sowie einer 1000 Å Säule (PSS) bei 30 °C durchgeführt. Die GPC-Systeme wurden gegen geringdisperses PMMA oder PAA Standards (1250 bis 782200 g mol⁻¹, PSS) kalibriert. Die Breite der Molmassenverteilung (Dispersität, \bar{D}) wurde durch Gleichung 7.7 bestimmt.

$$\bar{D} = \frac{M_w}{M_n} \quad (7.7)$$

7.2.2 Charakterisierung der Aushärtereaktion

Oszillationsrheologie

Während der Aushärtereaktion kommt es durch die Ausbildung von Ionenbindungen zwischen der Carboxylatgruppen und aus dem Glas freigesetzten Kationen zu einem signifikanten Anstieg der Zementviskosität. Mit Hilfe eines Oszillationsrheometers wurde die Änderung des Speichermoduls (G') der einzelnen Zementpasten untersucht. G' dient hierbei als Maß der reversibel gespeicherten und wiedergewinnbaren Deformationsenergie und repräsentiert somit die elastischen Eigenschaften eines Materials. Der G' -Anstieg über die Zeit korreliert mit dem Übergang der Substanz von einem viskosen (Zementpaste) zu einem ideal elastischen Körper (ausgehärteter Zement).

Die Veränderung von G' über die Zeit ermöglicht somit einen makroskopischen Einblick in die Aushärtereaktion der GIZ. Hierbei wird die frisch zusammengemischte Zementprobe zwischen zwei Platten positioniert (Abb. 7.2 (2)). Im Anschluss daran wird die obere Platte auf einen voreingestellten Plattenabstand abgesenkt (Abb.: 7.2 b). Überquellendes Material wird entfernt und die Messung gestartet. Während der Messung rotiert die obere Platte mit einer konstanten Frequenz, während die untere Platte unbewegt verbleibt (Abb.: 7.2 (3)). Die G' -Änderung über die Zeit wurde bei einer konstanten Temperatur aufgenommen. Ein steilerer Anstieg korreliert hierbei auch mit einer schnelleren Aushärtereaktion des GIZ.

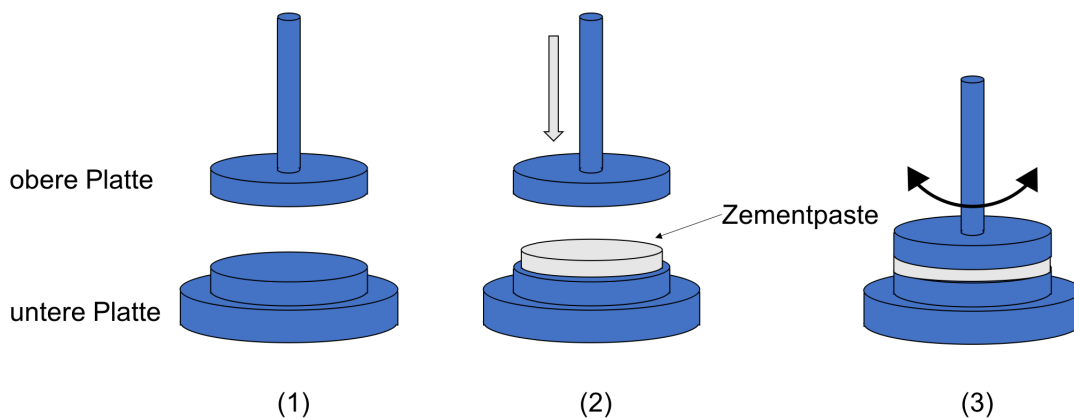


Abb. 7.2: Messung einer viskosen Probe im Oszillationsrheometer.

Die Viskositätsänderung der aushärtenden Zemente wurde mittels eines Oszillationsrheometers (AR1500ex, TA Instruments; MCR301 mit Konvektionsofen CTD 450, Anton Paar GmbH) aufgenommen. Frisch gemischte Zementpaste wurde hierfür zwischen zwei Platten ($d = 20 \text{ mm}$) platziert und die obere Platte rotierte mit einer Frequenz von 1 Hz. Time-Sweep Analysen über 30 Minuten bei 25°C wurden für jede Zementzusammensetzung durchgeführt.

Zeitabhängige FTIR-Analyse

Durchgeführte ATR-Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten boten die Möglichkeit die Bindungsstruktur der Zemente zu unterschiedlichen Zeitpunkten charakterisieren. Hierbei wird ebenfalls die frisch zusammengemischte Zementprobe auf den ATR-Kristall überführt und zu unterschiedlichen Zeitpunkten ein einzelnes Spektrum aufgenommen. Abbildung 7.3 zeigt beispielhaft die Spektren für einen GIZ mit aluminiumhaltigen Glas LG26 und PAA.

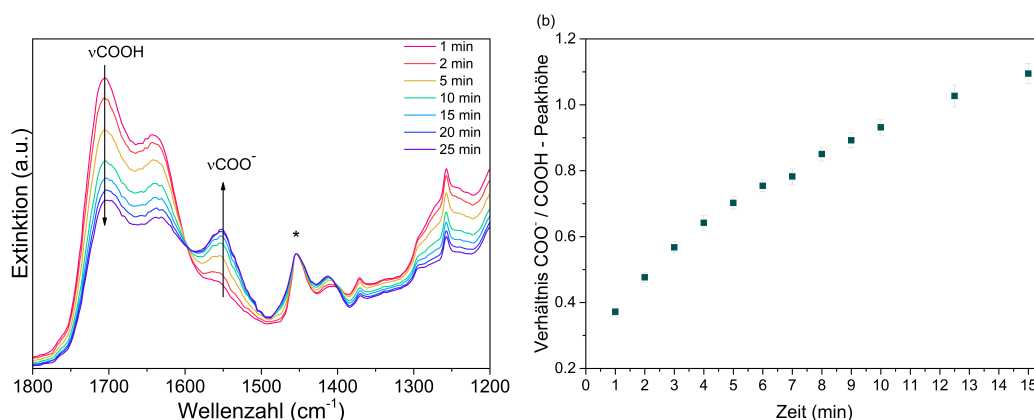


Abb. 7.3: (a) FTIR-Spektren des aushärtenden GIZ zu unterschiedlichen Zeitpunkten. (Spektren normiert auf CH_2 -Bindung bei 1452 cm^{-1}) (b) Berechnetes Aushärteprofil anhand der COO^- - und COOH -Bandenintensität

Es lässt sich deutlich erkennen, dass die Intensität der Bande der Carboxyl-Gruppe (COOH ; 1700 cm^{-1}) über die Zeit kontinuierlich abnimmt, während gleichzeitig die Intensität der Bande der Carboxylat-Gruppe (COO^- ; 1550 cm^{-1}) ansteigt. Dies lässt sich durch die Umwandlung der COOH - zu COO^- -Gruppen infolge der Aushärtereaktion erklären. Das Verhältnis der Intensität der COO^- -Bande zur COOH -Bande ermöglicht die Berechnung eines Aushärteprofils, welches ebenfalls eine Aussage über die Aushärtegeschwindigkeit des Zementes bietet. Je stärker die Kurve ansteigt, desto schneller erfolgt die Umwandlung der COOH zu COO^- . Dies ermöglicht jedoch nur eine Aussage im atomaren Maßstab, die separat zu den Ergebnissen der rheologischen Untersuchung betrachtet werden muss.

Frisch hergestellte Zementpaste wurde auf ein ATR-FTIR-Spektrometer platziert und alle 30 Sekunden ein Spektrum aufgenommen (500 bis 2000 cm^{-1} , Auflösung: 2 cm^{-1} ; *Cary 630 FTIR, Agilent Technologies, Inc.*; *Frontier MIR/ FIR Spektrometer, Perkin Elmer, Inc.*). Die Berechnung des Intensitätsverhältnisses der Carboxylatbande (-COO^- , 1550 cm^{-1}) und der Carboxylbande (-COOH , 1700 cm^{-1}) ergab für jede Zementzusammensetzung ein Aushärteprofil und ermöglicht damit einen Einblick in die Aushärtereaktion der GIZ.[287]

7.2.3 Druckfestigkeit

Zur Charakterisierung der mechanischen Eigenschaften wurden Druckfestigkeitsproben für alle Zementzusammensetzungen hergestellt. Frisch hergestellte Zementpaste wurde in Teflonformen (Höhe = 6 mm, Durchmesser = 4 mm) eingefüllt. Zum Schutz der Proben vor dem Austrocknen während der Aushärtereaktion, wurden die Formen mit Kunststofffolie sowie Metallblechen abgedeckt. Gefüllte Formen wurden für eine Stunde bei 37°C gelagert. Anschließend wurden die Druckfestigkeitsproben aus den Formen entnommen.

Aluminiumfreie GIZ wurden für bis zu 7 Tage bei 37°C entweder in dH_2O oder bei relativer Feuchtigkeit (rH) von 100 % gelagert. Um eine Umgebung mit 100 % zu erhalten, wurde ein feuchtes Stück Zellstoff neben die Probe in einer Microtube platziert. Hierbei wurde darauf geachtet, dass die Zementproben nicht in Kontakt mit dem feuchten Zellstoff kam. Die aluminiumhaltigen Zemente wurden hingegen nur für weitere 23 Stunden bei 37°C in dH_2O gelagert.

Für die mechanische Prüfung wurden die Druckfestigkeitsproben vorsichtig mit einem Stück Zellstoff abgewischt und mit einer Universalprüfmaschine getestet (Belastungsgeschwindigkeit = 1 mm min^{-1} , Z005, *ZwickRoell GmbH & Co. KG*). Für jede Zementzusammensetzung wurden 8 Proben untersucht. Erhaltene Druckfestigkeitsdaten wurden anschließend mittels Varianzanalyse (Einfaktorielle-ANOVA, Tukey-Test, *Origin Pro 2019, OriginLab Corporation*) auf signifikante Unterschiede geprüft.

Literaturverzeichnis

- [1] BONASSAR, L. J. ; VACANTI, C. A.: Tissue engineering: The first decade and beyond. In: Journal of Cellular Biochemistry (1998), S. 297–303
- [2] WILLIAMS, D. F.: On the nature of biomaterials. In: Biomaterials 30 (2009), Nr. 30, S. 5897–5909
- [3] HENCH, L. L. ; SPLINTER, R. J. ; ALLEN, W. C. ; GREENLEE, T.K.: Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials. In: Journal of Biomedical Materials Research 5 (1971), Nr. 6, S. 117–141
- [4] CAO, W. P. ; HENCH, L. L.: Bioactive materials. In: Ceramics International 22 (1996), Nr. 6, S. 493–507
- [5] BOHNER, M.: Resorbable biomaterials as bone graft substitutes. In: Materials Today 13 (2010), Nr. 1-2, S. 24–30
- [6] JONES, J. R. ; HENCH, L. L.: Materials perspective - Biomedical materials for new millennium: perspective on the future. In: Materials Science and Technology 17 (2001), Nr. 8, S. 891–900
- [7] HENCH, L. L. ; JONES, J. R. ; FENN, M.B.: New materials and technologies for healthcare. Singapore : World Scientific, 2011
- [8] GILLAM, D. G. ; TANG, J. Y. ; MORDAN, N. J. ; NEWMAN, H. N.: The effects of a novel Bioglass® dentifrice on dentine sensitivity: a scanning electron microscopy investigation. In: Journal of Oral Rehabilitation 29 (2002), Nr. 4, S. 305–313
- [9] PRADEEP, A.R. ; SHARMA, A.: Comparison of clinical efficacy of a dentifrice containing calcium sodium phosphosilicate to a dentifrice containing potassium nitrate and to a placebo on dentinal hypersensitivity: A randomized clinical trial. In: Journal of Periodontology 81 (2010), Nr. 8, S. 1167–1173
- [10] SIDHU, S. K.: Glass-ionomer cement restorative materials: a sticky subject? In: Australian Dental Journal 56 (2011), S. 23–30
- [11] MOSHAVERINIA, A. ; ROOHPUR, N. ; CHEE, W. W. L. ; SCHRICKER, S. R.: A review of powder modifications in conventional glass-ionomer dental cements. In: Journal of Materials Chemistry 21 (2011), Nr. 5, S. 1319–1328

- [12] SHELBY, J.E.: Introduction to Glass Science and Technology, 2nd Edition. The Royal Society of Chemistry, 2005
- [13] BRAUER, Delia S.: Bioactive Glasses—Structure and Properties. In: Angewandte Chemie International Edition (2015), S. 2–24
- [14] ZACHARIASEN, W.H.: The atomic arrangement in glass. In: Journal of the American Chemical Society 54 (1932), S. 3841
- [15] GREAVES, G. N.: EXAFS and the structure of glass. In: Journal of Non-Crystalline Solids 71 (1985), Nr. 1-3, S. 203–217
- [16] SCHOLZ, H.: Glas- Natur, Struktur und Eigenschaften. Bd. 3. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo, 1988
- [17] DIETZEL, A.: Structural chemistry of glass. In: The Science of Nature 29 (1941), S. 537–547
- [18] VOGEL, W.: Glass Chemistry. 2nd. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, 1994
- [19] JONES, J.R. ; CLARE, A.G.: Bio-Glasses: An Introduction. John Wiley and Sons, Ltd., 2012
- [20] PAUL, A.: Chemical durability of glasses; a thermodynamic approach. In: Journal of Materials Science 12 (1977), Nr. 11, 2246-2268. <http://dx.doi.org/10.1007/bf00552247>. – DOI 10.1007/bf00552247. – ISSN 0022–2461
- [21] JEDLICKA, A. B. ; CLARE, A. G.: Chemical durability of commercial silicate glasses. I. Material characterization. In: Journal of Non-Crystalline Solids 281 (2001), Nr. 1-3, S. 6–24
- [22] VARSHNEYA, A.K.: Fundamentals of inorganic glasses. 1. Boston San Diego New York London Sydney Tokyo Toronto : Academic Press, Inc., 1994
- [23] BRÜCKNER, R.: Properties and structure of vitreous silica. I. In: Journal of Non-Crystalline Solids 5 (1970), S. 123–175
- [24] BUNKER, B. C.: Molecular mechanisms for corrosion of silica and silicate-glasses. In: Journal of Non-Crystalline Solids 179 (1994), S. 300–308
- [25] BARRER, R.M.: Zeolites and clay minerals as sorbents and molecular sieves. New York : Academic Press, 1978
- [26] DOREMUS, R. H.: Interdiffusion of hydrogen and alkali ions in a glass surface. In: Journal of Non-Crystalline Solids 19 (1975), S. 137–144

- [27] O'DONNELL, M. D. ; WATTS, S. J. ; HILL, R. G. ; LAW, R. V.: The effect of phosphate content on the bioactivity of soda-lime-phosphosilicate glasses. In: Journal of Materials Science-Materials in Medicine 20 (2009), Nr. 8, S. 1611–1618
- [28] BRAUER, D. S. ; KARPUKHINA, N. ; O'DONNELL, M. D. ; LAW, R. V. ; HILL, R. G.: Fluoride-containing bioactive glasses: Effect of glass design and structure on degradation, pH and apatite formation in simulated body fluid. In: Acta Biomaterialia 6 (2010), Nr. 8, S. 3275–3282
- [29] FAGERLUND, S. ; HUPA, L. ; HUPA, M.: Dissolution patterns of biocompatible glasses in 2-amino-2-hydroxymethyl-propane-1,3-diol (Tris) buffer. In: Acta Biomaterialia 9 (2013), Nr. 2, S. 5400–5410
- [30] TAIT, J.C. ; MANDOLESI, D.L.: The chemical durability of alkali aluminosilicate glasses / Atomic Energy of Canada Limited. 1983 (AECL-7803). – Report
- [31] MYSEN, B. O. ; TOPLIS, M. J.: Structural behavior of Al^{3+} in peralkaline, meta-luminous, and peraluminous silicate melts and glasses at ambient pressure. In: American Mineralogist 92 (2007), Nr. 5-6, S. 933–946
- [32] DAS, C. R.: Chemical durability of sodium silicate glasses containing Al_2O_3 and ZrO_2 . In: Journal of the American Ceramic Society 64 (1981), Nr. 4, S. 188–193
- [33] PAUL, A. ; ZAMAN, M. S.: Relative influences of Al_2O_3 and Fe_2O_3 on chemical durability of silicate-glasses at different pH values. In: Journal of Materials Science 13 (1978), Nr. 7, S. 1499–1502
- [34] HAMILTON, J.P.: Effects of structure, composition and pH on the corrosion behavior of sodium-aluminosilicate glasses and crystals, Thesis, 1999
- [35] SNELLINGS, R.: Surface chemistry of calcium aluminosilicate glasses. In: Journal of the American Ceramic Society 98 (2015), Nr. 1, S. 303–314
- [36] HENCH, L. L. ; PASCHALL, H.A.: Direct chemical bond of bioactive glass-ceramic materials to bone and muscle. In: Journal of Biomedical Materials Research 7 (1973), Nr. 3, S. 25–42
- [37] CANNILLO, V. ; PIERLI, F. ; RONCHETTI, I. ; SILIGARDI, C. ; ZAFFE, D.: Chemical durability and microstructural analysis of glasses soaked in water and in biological fluids. In: Ceramics International 35 (2009), Nr. 7, S. 2853–2869
- [38] CLARK, A. E. ; PANTANO, C. G. ; HENCH, L. L.: Auger spectroscopic analysis of bioglass corrosion films. In: Journal of the American Ceramic Society 59 (1976), Nr. 1-2, S. 37–39
- [39] HENCH, L. L.: Bioceramics - From Concept to Clinic. In: Journal of the American Ceramic Society 74 (1991), Nr. 7, S. 1487–1510

- [40] HENCH, L. L. ; CLARK, D. E.: Physical-chemistry of glass surfaces. In: Journal of Non-Crystalline Solids 28 (1978), Nr. 1, S. 83–105
- [41] XYNOS, I.D. ; HUKKANEN, M.V.J. ; BATTEN, J.J. ; HENCH, L. L. ; POLAK, J. M.: Bioglass 45S5 stimulates osteoblast turnover and enhances bone formation In vitro: implications and applications for bone tissue engineering. In: Calcified Tissue International 67 (2000), Nr. 4, S. 321–329
- [42] FAGERLUND, S. ; EK, P. ; HUPA, L. ; HUPA, M.: Dissolution kinetics of a bioactive glass by continuous measurement. In: Journal of the American Ceramic Society 95 (2012), Nr. 10, S. 3130–3137
- [43] HENCH, L. L.: The story of Bioglass®. In: Journal of Materials Science-Materials in Medicine 17 (2006), Nr. 11, S. 967–978
- [44] ROUQUEROL, J. ; AVNIR, D. ; FAIRBRIDGE, C. W. ; EVERETT, D. H. ; HAYNES, J. H. ; PERNICONE, N. ; RAMSAY, J. D. F. ; SING, K. S. W. ; UNGER, K. K.: Recommendations for the characterization of porous solids. In: Pure and Applied Chemistry 66 (1994), Nr. 8, S. 1739–1758
- [45] CHEVALIER, J. ; GREMILLARD, L.: Ceramics for medical applications: A picture for the next 20 years. In: Journal of the European Ceramic Society 29 (2009), Nr. 7, S. 1245–1255
- [46] WILLIAMS, D. F. ; CUNNINGHAM, J.: Materials in Clinical Dentistry. Oxford, UK : Oxford University Press, 1979
- [47] WYPYCH, G.: Functional Fillers: Chemical Composition, Morphology, Performance, Application. ChemTec Publishing, 2018
- [48] HENCH, L. L. ; POLAK, J. M.: Third-generation biomedical materials. In: Science 295 (2002), Nr. 5557, S. 1014–1017
- [49] HENCH, L. L. ; WILSON, J.: An Introduction to Bioceramics. WORLD SCIENTIFIC, 1993
- [50] WATTS, S.: Composition Structure Property Relationships in Bioactive Glasses, Thesis, 2010
- [51] AVRAMOV, I. ; VASSILEV, T. ; PENKOV, I.: The glass transition temperature of silicate and borate glasses. In: Journal of Non-Crystalline Solids 351 (2005), Nr. 6-7, S. 472–476
- [52] WATTS, S. J. ; HILL, R. G. ; O'DONNELL, M. D. ; LAW, R. V.: Influence of magnesia on the structure and properties of bioactive glasses. In: Journal of Non-Crystalline Solids 356 (2010), Nr. 9-10, S. 517–524

- [53] AL-NOAMAN, A. ; RAWLINSON, S. C. F. ; HILL, R. G.: The role of MgO on thermal properties, structure and bioactivity of bioactive glass coating for dental implants. In: Journal of Non-Crystalline Solids 358 (2012), Nr. 22, S. 3019–3027
- [54] LINATI, L. ; LUSVARDI, G. ; MALAVASI, G. ; MENABUE, L. ; MENZIANI, M. C. ; MUSTARELLI, P. ; SEGRE, U.: Qualitative and quantitative structure-property relationships analysis of multicomponent potential bioglasses. In: Journal of Physical Chemistry B 109 (2005), Nr. 11, S. 4989–4998
- [55] AVRAMOV, I. ; KEDING, R. ; RUSSEL, C. ; KRANOLD, R.: Precipitate particle size distribution in rigid and floppy networks. In: Journal of Non-Crystalline Solids 278 (2000), Nr. 1-3, S. 13–18
- [56] JONES, J. R.: Review of bioactive glass: From Hench to hybrids. In: Acta Biomaterialia 9 (2013), Nr. 1, S. 4457–4486
- [57] PEDONE, A. ; CHARPENTIER, T. ; MALAVASI, G. ; MENZIANI, M. C.: New insights into the atomic structure of 45S5 bioglass by means of solid-state NMR spectroscopy and accurate first-principles simulations. In: Chemistry of Materials 22 (2010), Nr. 19, S. 5644–5652
- [58] HILL, R. G. ; BRAUER, D. S.: Predicting the bioactivity of glasses using the network connectivity or split network models. In: Journal of Non-Crystalline Solids 357 (2011), Nr. 24, S. 3884–3887
- [59] DÖHLER, F. ; GROH, D. ; CHIBA, S. ; BIERLICH, J. ; KOBELKE, J. ; BRAUER, D. S.: Bioactive glasses with improved processing. Part 2. Viscosity and fibre drawing. In: Journal of Non-Crystalline Solids 432 (2016), S. 130–136
- [60] BLAESS, C. ; MÜLLER, R. ; POOLOGASUNDARAMPILLAI, G. ; BRAUER, D. S.: Sintering and concomitant crystallisation of bioactive glasses. In: International Journal of Applied Glass Science (2019). <http://dx.doi.org/10.1111/ijag.13477>. – DOI 10.1111/ijag.13477
- [61] GUILLON, O. ; CAO, S. Y. ; CHANG, J. Y. ; WONDRAKZEK, L. ; BOCCACCINI, A. R.: Effect of uniaxial load on the sintering behaviour of 45S5 Bioglass (R) powder compacts. In: Journal of the European Ceramic Society 31 (2011), Nr. 6, S. 999–1007
- [62] CHEN, Q. Z. Z. ; THOMPSON, I. D. ; BOCCACCINI, A. R.: 45S5 Bioglass®-derived glass-ceramic scaffolds for bone tissue engineering. In: Biomaterials 27 (2006), Nr. 11, S. 2414–2425
- [63] DU, R. L. ; CHANG, J. ; NI, S. Y. ; ZHAI, W. Y. ; WANG, J. Y.: Characterization and in vitro bioactivity of zinc-containing bioactive glass and glass-ceramics. In: Journal of Biomaterials Applications 20 (2006), Nr. 4, S. 341–360

- [64] DU, R. L. ; CHANG, J.: The influence of Zn on the deposition of HA on sol-gel derived bioactive glass. In: Bio-Medical Materials and Engineering 16 (2006), Nr. 4, S. 229–236
- [65] AINA, V. ; MALAVASI, G. ; PLA, A. F. ; MUNARON, L. ; MORTERRA, C.: Zinc-containing bioactive glasses: Surface reactivity and behaviour towards endothelial cells. In: Acta Biomaterialia 5 (2009), Nr. 4, S. 1211–1222
- [66] HESARAKI, S. ; GHOLAMI, M. ; VAZEHRAD, S. ; SHAHRABI, S.: The effect of Sr concentration on bioactivity and biocompatibility of sol-gel derived glasses based on CaO-SrO-SiO₂-P₂O₅ quaternary system. In: Materials Science Engineering C-Materials for Biological Applications 30 (2010), Nr. 3, S. 383–390
- [67] SHAH, F. A. ; BRAUER, D. S. ; DESAI, N. ; HILL, R. G. ; HING, K. A.: Fluoride-containing bioactive glasses and Bioglass[®] 45S5 form apatite in low pH cell culture medium. In: Materials Letters 119 (2014), S. 96–99
- [68] BLOCHBERGER, M. ; HUPA, L. ; BRAUER, D. S.: Influence of zinc and magnesium substitution on ion release from 45S5 at physiological and acidic pH. In: Biomedical Glasses 1 (2015), Nr. 1, S. 93–107
- [69] RABIEE, S. M. ; NAZPARVAR, N. ; AZIZIAN, M. ; VASHAEE, D. ; TAYEBI, L.: Effect of ion substitution on properties of bioactive glasses: A review. In: Ceramics International 41 (2015), Nr. 6, S. 7241–7251
- [70] ATKINSON, I. ; ANGHEL, E. M. ; PREDOANA, L. ; MOCIOIU, O. C. ; JECU, L. ; RAUT, I. ; MUNTEANU, C. ; CULITA, D. ; ZAHARESCU, M.: Influence of ZnO addition on the structural, in vitro behavior and antimicrobial activity of sol-gel derived CaO-P₂O₅-SiO₂ bioactive glasses. In: Ceramics International 42 (1989), Nr. 2, S. 3033–3045
- [71] BRAUER, D. S. ; KARPUKHINA, N. ; LAW, R. V. ; HILL, R. G.: Structure of fluoride-containing bioactive glasses. In: Journal of Materials Chemistry 19 (2009), Nr. 31, S. 5629–5636
- [72] BRAUER, D. S. ; KARPUKHINA, N. ; KEDIA, G. ; BHAT, A. ; LAW, R. V. ; RADECKA, I. ; HILL, R. G.: Bactericidal strontium-releasing injectable bone cements based on bioactive glasses. In: Journal of the Royal Society Interface 10 (2013), Nr. 78
- [73] SINGH, R. K. ; SRINIVASAN, A. ; KOTHIYAL, G. P.: Evaluation of CaO-SiO₂-P₂O₅-Na₂O-Fe₂O₃ bioglass-ceramics for hyperthermia application. In: Journal of Materials Science-Materials in Medicine 20 (2009), S. 147–151

- [74] SIMCHI, A. ; TAMJID, E. ; PISHBIN, F. ; BOCCACCINI, A. R.: Recent progress in inorganic and composite coatings with bactericidal capability for orthopaedic applications. In: Nanomedicine-Nanotechnology Biology and Medicine 7 (2011), Nr. 1, S. 22–39
- [75] BALAMURUGAN, A. ; BALOSSIER, G. ; LAURENT-MAQUIN, D. ; PINA, S. ; REBELLO, A. H. S. ; FAURE, J. ; FERREIRA, J. M. F.: An in vitro biological and antibacterial study on a sol-gel derived silver-incorporated bioglass system. In: Dental Materials 24 (2008), Nr. 10, S. 1343–1351
- [76] BELLANTONE, M. ; COLEMAN, N. J. ; HENCH, L. L.: Bacteriostatic action of a novel four-component bioactive glass. In: Journal of Biomedical Materials Research 51 (2000), Nr. 3, S. 484–490
- [77] EL-KADY, A. M. ; ALI, A. F. ; RIZK, R. A. ; AHMED, M. M.: Synthesis, characterization and microbiological response of silver doped bioactive glass nanoparticles. In: Ceramics International 38 (2012), Nr. 1, S. 177–188
- [78] DELBEN, J. R. J. ; PIMENTEL, O. M. ; COELHO, M. B. ; CANDELORIO, P. D. ; FURINI, L. N. ; SANTOS, F. A. ; VICENTE, F. S. ; DELBEN, Aast: Synthesis and thermal properties of nanoparticles of bioactive glasses containing silver. In: Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 97 (2009), Nr. 2, S. 433–436
- [79] LUO, S. H. ; XIAO, W. ; WEI, X. J. ; JIA, W. T. ; ZHANG, C. Q. ; HUANG, W. H. ; JIN, D. X. ; RAHAMAN, M. N. ; DAY, D. E.: *In vitro* evaluation of cytotoxicity of silver-containing borate bioactive glass. In: Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials 95B (2010), Nr. 2, S. 441–448
- [80] MEUNIER, P. J. ; ROUX, C. ; SEEMAN, E. ; ORTOLANI, S. ; BADURSKI, J. E. ; SPECTOR, T. D. ; CANNATA, J. ; BALOGH, A. ; LEMMEL, E. M. ; PORS-NIELSEN, S. ; RIZZOLI, R. ; ET al.: The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. In: New England Journal of Medicine 350 (2004), Nr. 5, S. 459–468
- [81] GENTLEMAN, E. ; FREDHOLM, Y. C. ; JELL, G. ; LOTFIBAKHSHAIESH, N. ; O'DONNELL, M. D. ; HILL, R. G. ; STEVENS, M. M.: The effects of strontium-substituted bioactive glasses on osteoblasts and osteoclasts *in vitro*. In: Biomaterials 31 (2010), Nr. 14, S. 3949–3956
- [82] O'DONNELL, M. D. ; HILL, R. G.: Influence of strontium and the importance of glass chemistry and structure when designing bioactive glasses for bone regeneration. In: Acta Biomaterialia 6 (2010), Nr. 7, S. 2382–2385

- [83] FREDHOLM, Y. C. ; KARPUKHINA, N. ; BRAUER, D. S. ; JONES, J. R. ; LAW, R. V. ; HILL, R. G.: Influence of strontium for calcium substitution in bioactive glasses on degradation, ion release and apatite formation. In: Journal of the Royal Society Interface 9 (2012), Nr. 70, S. 880–889
- [84] LAO, J. ; JALLOT, E. ; NEDELEC, J. M.: Strontium-delivering glasses with enhanced bioactivity: A new biomaterial for antiosteoporotic applications? In: Chemistry of Materials 20 (2008), Nr. 15, S. 4969–4973
- [85] LAO, J. ; NEDELEC, J. M. ; JALLOT, E.: New strontium-based bioactive glasses: physicochemical reactivity and delivering capability of biologically active dissolution products. In: Journal of Materials Chemistry 19 (2009), Nr. 19, S. 2940–2949
- [86] LAO, J. ; LACROIX, J. ; NOHRA, J. ; NAAMAN, N. ; SAUTIER, J.-M. ; JALLOT, E.: Bioavailability of Strontium Ions from Bioactive Glass In Vivo: A Micro-PIXE Study of Trace Elements at the Bone Interface. In: Bioceramics Development and Applications 1 (2013), S. 1–3
- [87] HOPPE, A. ; SARKER, B. ; DETSCH, R. ; HILD, N. ; MOHN, D. ; STARK, W. J. ; BOCCACCINI, A. R.: In vitro reactivity of Sr-containing bioactive glass (type 1393) nanoparticles. In: Journal of Non-Crystalline Solids 387 (2014), S. 41–46
- [88] AINA, V. ; BERGANDI, L. ; LUSVARDI, G. ; MALAVASI, G. ; IMRIE, F. E. ; GIBSON, I. R. ; CERRATO, G. ; GHIGO, D.: Sr-containing hydroxyapatite: morphologies of HA crystals and bioactivity on osteoblast cells. In: Materials Science Engineering C-Materials for Biological Applications 33 (2013), Nr. 3, S. 1132–1142
- [89] KARGOZAR, S. ; MONTAZERIAN, M. ; FIUME, E. ; BAINO, F.: Multiple and Promising Applications of Strontium (Sr)-Containing Bioactive Glasses in Bone Tissue Engineering. In: Frontiers in Bioengineering and Biotechnology 7 (2019), S. 29
- [90] ROKIDI, S. ; KOUTSOUKOS, P. G.: Crystal growth of calcium phosphates from aqueous solutions in the presence of strontium. In: Chemical Engineering Science 77 (2012), S. 157–164
- [91] TRAN, T. T. ; NAKAGAKI, H. ; KATO, K. ; PHAN, A. H. ; INUKAI, J. ; TSUBOI, S. ; NAKAGAKI, H. ; HIROSE, M. N. ; IGARASHI, S. ; ROBINSON, C.: Effect of strontium in combination with fluoride on enamel remineralisation in vitro. In: Archives of Oral Biology 53 (2008), Nr. 11, S. 1017–1022
- [92] PESSANI, J. P. ; AL-IBRAHIM, N. S. ; BUZALAP, M. A. R. ; TOUMBA, K. J.: Slow-release fluoride devices: a literature review. In: Journal of Applied Oral Science 16 (2008), Nr. 4, S. 238–246

- [93] PAK, C. Y. C. ; ZERWEKH, J. E. ; ANTICH, P.: Anabolic effects of fluoride on bone. In: Trends in Endocrinology and Metabolism 6 (1995), Nr. 7, S. 229–234
- [94] LI, L.: The biochemistry and physiology of metallic fluoride: Action, mechanism, and implications. In: Critical Reviews in Oral Biology Medicine 14 (2003), Nr. 2, S. 100–114
- [95] BERGANDI, L. ; AINA, V. ; GARETTO, S. ; MALAVASI, G. ; ALDIERI, E. ; LAURENTI, E. ; MATERA, L. ; MORTERRA, C. ; GHIGO, D.: Fluoride-containing bioactive glasses inhibit pentose phosphate oxidative pathway and glucose 6-phosphate dehydrogenase activity in human osteoblasts. In: Chemico-Biological Interactions 183 (2010), Nr. 3, S. 405–415
- [96] LUSVARDI, G. ; MALAVASI, G. ; CORTADA, M. ; MENABUE, L. ; MENZIANI, M. C. ; PEDONE, A. ; SEGRE, U.: Elucidation of the structural role of fluorine in potentially bioactive glasses by experimental and computational investigation. In: Journal of Physical Chemistry B 112 (2008), Nr. 40, S. 12730–12739
- [97] HAYASHI, M. ; NABESHIMA, N. ; FUKUYAMA, H. ; NAGATA, K.: Effect of fluorine on silicate network for CaO-CaF₂-SiO₂ and CaO-CaF₂-SiO₂-FeO_x glasses. In: Isij International 42 (2002), Nr. 4, S. 352–358
- [98] WATANABE, T. ; HAYASHI, M. ; HAYASHI, S. ; FUKUYAMA, H. ; NAGATA, K.: Solid state ¹⁹F NMR on CaO-SiO₂-CaF₂ glasses. In: The South African Institute of Mining and Metallurgy, Johannesburg (2004), S. 699–706
- [99] HSIEH, H. S. ; NAVIA, J. M.: Zinc deficiency and bone formation in guinea-pig alveolar implants. In: Journal of Nutrition 110 (1980), Nr. 8, S. 1581–1588
- [100] ONER, G. ; BHAUMICK, B. ; BALA, R. M.: Effect of zinc deficiency on serum somatomedin levels and skeletal growth in young rats. In: Endocrinology 114 (1984), Nr. 5, S. 1860–1863
- [101] ELLIOT, J.C.: Structure and chemistry of the apatites and other calcium orthophosphates. 1. Elsevier, Amsterdam, New York, London, Tokyo, 1994
- [102] SOULIÉ, J. ; NEDELEC, J. M. ; JALLOT, E.: Influence of Mg doping on the early steps of physico-chemical reactivity of sol-gel derived bioactive glasses in biological medium. In: Physical Chemistry Chemical Physics 11 (2009), Nr. 44, S. 10473–10483
- [103] KOKUBO, T. ; KIM, H. M. ; KAWASHITA, M.: Novel bioactive materials with different mechanical properties. In: Biomaterials 24 (2003), Nr. 13, S. 2161–2175
- [104] RUDE, R. K. ; OLERICH, M.: Magnesium deficiency: Possible role in osteoporosis associated with gluten-sensitive enteropathy. In: Osteoporosis International 6 (1996), Nr. 6, S. 453–461

- [105] YAMAGUCHI, M. ; OISHI, H. ; SUKETA, Y.: Stimulatory effect of zinc on bone-formation in tissue-culture. In: Biochemical Pharmacology 36 (1987), Nr. 22, S. 4007–4012
- [106] POPP, J. R. ; LOVE, B. J. ; GOLDSTEIN, A. S.: Effect of soluble zinc on differentiation of osteoprogenitor cells. In: Journal of Biomedical Materials Research Part A 81A (2007), Nr. 3, S. 766–769
- [107] MA, J. ; CHEN, C. Z. ; WANG, D. G. ; HU, J. H.: Synthesis, characterization and *in vitro* bioactivity of magnesium-doped sol-gel glass and glass-ceramics. In: Ceramics International 37 (2011), Nr. 5, S. 1637–1644
- [108] DIETRICH, E. ; OUDADESSE, H. ; LUCAS-GIROT, A. ; MAMI, M.: *In vitro* bioactivity of melt-derived glass 46S6 doped with magnesium. In: Journal of Biomedical Materials Research Part A 88A (2009), Nr. 4, S. 1087–1096
- [109] OLIVEIRA, J. M. ; CORREIA, R. N. ; FERNANDES, M. H.: Effects of Si speciation on the *in vitro* bioactivity of glasses. In: Biomaterials 23 (2002), Nr. 2, S. 371–379
- [110] BALAMURUGAN, A. ; BALLOSSIER, G. ; MICHEL, J. ; KANNAN, S. ; BENHAYOUNE, H. ; REBELO, A. H. S. ; FERREIRA, J. M. F.: Sol gel derived SiO₂-CaO-MgO-P₂O₅ bioglass system-preparation and *in vitro* characterization. In: Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials 83B (2007), Nr. 2, S. 546–553
- [111] MA, J. ; CHEN, C. Z. ; WANG, D. G. ; JIAO, Y. ; SHI, J. Z.: Effect of magnesia on the degradability and bioactivity of sol-gel derived SiO₂-CaO-MgO-P₂O₅ system glasses. In: Colloids and Surfaces B-Biointerfaces 81 (2010), Nr. 1, S. 87–95
- [112] MA, J. ; CHEN, C. Z. ; WANG, D. G. ; SHAO, X. ; WANG, C. Z. ; ZHANG, H. M.: Effect of MgO addition on the crystallization and *in vitro* bioactivity of glass ceramics in the CaO-MgO-SiO₂-P₂O₅ system. In: Ceramics International 38 (2012), Nr. 8, S. 6677–6684
- [113] MASSERA, J. ; HUPA, L. ; HUPA, M.: Influence of the partial substitution of CaO with MgO on the thermal properties and *in vitro* reactivity of the bioactive glass S53P4. In: Journal of Non-Crystalline Solids 358 (2012), Nr. 18-19, S. 2701–2707
- [114] PEREZ-PARIENTE, J. ; BALAS, F. ; VALLET-REGÍ, M.: Surface and chemical study of SiO₂ · P₂O₅ · CaO · (MgO) bioactive glasses. In: Chemistry of Materials 12 (2000), Nr. 3, S. 750–755
- [115] PEREIRA, D. ; CACHINHO, S. ; FERRO, M. C. ; FERNANDES, M. H. V.: Surface behaviour of high MgO-containing glasses of the Si-Ca-P-Mg system in a synthetic physiological fluid. In: Journal of the European Ceramic Society 24 (2004), Nr. 15-16, S. 3693–3701

- [116] KARAKASSIDES, M. A. ; SARANTI, A. ; KOUTSELAS, I.: Preparation and structural study of binary phosphate glasses with high calcium and/or magnesium content. In: Journal of Non-Crystalline Solids 347 (2004), Nr. 1-3, S. 69–79
- [117] OLIVEIRA, J. M. ; CORREIA, R. N. ; FERNANDEZ, M. H. ; ROCHA, J.: Influence of the CaO/MgO ratio on the structure of phase-separated glasses: a solid state Si-29 and P-31 MAS NMR study. In: Journal of Non-Crystalline Solids 265 (2000), Nr. 3, S. 221–229
- [118] MURDOCH, J. B. ; STEBBINS, J. F. ; CARMICHAEL, I. S. E.: High-resolution ²⁹Si NMR-study of silicate and aluminosilicate glasses - The effect of network-modifying cations. In: American Mineralogist 70 (1985), Nr. 3-4, S. 332–343
- [119] SOUZA, M. T. ; CROVACE, M. C. ; SCHRODER, C. ; ECKERT, H. ; PEITL, O. ; ZANOTTO, E. D.: Effect of magnesium ion incorporation on the thermal stability, dissolution behavior and bioactivity in Bioglass-derived glasses. In: Journal of Non-Crystalline Solids 382 (2013), S. 57–65
- [120] PEDONE, A. ; MALAVASI, G. ; MENZIANI, M. C. ; SEGRE, U. ; CORMACK, A. N.: Role of magnesium in soda-lime glasses: insight into structural, transport, and mechanical properties through computer simulations. In: Journal of Physical Chemistry C 112 (2008), Nr. 29, S. 11034–11041
- [121] SHIMODA, K. ; OKUNO, M.: Molecular dynamics study of CaSiO₃-MgSiO₃ glasses under high pressure. In: Journal of Physics-Condensed Matter 18 (2006), Nr. 28, S. 6531–6544
- [122] PEDONE, A. ; MALAVASI, G. ; MENZIANI, M. C.: Computational Insight into the Effect of CaO/MgO Substitution on the Structural Properties of Phospho-Silicate Bioactive Glasses. In: Journal of Physical Chemistry C 113 (2009), Nr. 35, S. 15723–15730
- [123] HADLEY, K. B. ; NEWMAN, S. M. ; HUNT, J. R.: Dietary zinc reduces osteoclast resorption activities and increases markers of osteoblast differentiation, matrix maturation, and mineralization in the long bones of growing rats. In: Journal of Nutritional Biochemistry 21 (2010), Nr. 4, S. 297–303
- [124] HOLLOWAY, W. R. ; COLLIER, F. M. ; HERBST, R. E. ; HODGE, J. M. ; NICHOLSON, G. C.: Osteoblast-mediated effects of zinc on isolated rat osteoclasts: Inhibition of bone resorption and enhancement of osteoclast number. In: Bone 19 (1996), Nr. 2, S. 137–142
- [125] BALASUBRAMANIAN, P. ; STROBEL, L.A. ; KNESER, U. ; BOCCACCINI, A. R.: Zinc-containing bioactive glasses for bone regeneration, dental and orthopedic applications. In: Biomedical Glasses 1 (2015), Nr. 1, S. 51–69

- [126] STEFANIDOU, M. ; MARAVELIAS, C. ; DONA, A. ; SPILIOPOULOU, C.: Zinc: a multipurpose trace element. In: Archives of Toxicology 80 (2006), Nr. 1, S. 1–9
- [127] SEVINC, B. A. ; HANLEY, L.: Antibacterial activity of dental composites containing zinc oxide nanoparticles. In: Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials 94B (2010), Nr. 1, S. 22–31
- [128] ZHANG, X. F. ; KEHOE, S. ; ADHI, S. K. ; AJITHKUMAR, T. G. ; MOANE, S. ; O'SHEA, H. ; BOYD, D.: Composition-structure-property (Zn^{2+} and Ca^{2+} ion release) evaluation of Si-Na-Ca-Zn-Ce glasses: Potential components for nerve guidance conduits. In: Materials Science Engineering C-Materials for Biological Applications 31 (2011), Nr. 3, S. 669–676
- [129] SABBATINI, M. ; BOCCAFOSCI, F. ; BOSETTI, M. ; CANNAS, M.: Adhesion and differentiation of neuronal cells on Zn-doped bioactive glasses. In: Journal of Biomaterials Applications 28 (2014), Nr. 5, S. 708–718
- [130] HASAN, M. S. ; KEHOE, S. ; BOYD, D.: Temporal analysis of dissolution by-products and genotoxic potential of spherical zinc-silicate bioglass: "Imageable beads" for transarterial embolization. In: Journal of Biomaterials Applications 29 (2014), Nr. 4, S. 566–581
- [131] KANZAKI, N. ; ONUMA, K. ; TREBOUX, G. ; TSUTSUMI, S. ; ITO, A.: Inhibitory effect of magnesium and zinc on crystallization kinetics of hydroxyapatite (0001) face. In: Journal of Physical Chemistry B 104 (2000), Nr. 17, S. 4189–4194
- [132] LUSVARDI, G. ; ZAFFE, D. ; MENABUE, L. ; BERTOLDI, C. ; MALAVASI, G. ; CONSOLO, U.: In vitro and in vivo behaviour of zinc-doped phosphosilicate glasses. In: Acta Biomaterialia 5 (2009), Nr. 1, S. 419–428
- [133] COURTHEOUX, L. ; LAO, J. ; NEDELEC, J. M. ; JALLOT, E.: Controlled bioactivity in zinc-doped sol-gel-derived binary bioactive glasses. In: Journal of Physical Chemistry C 112 (2008), Nr. 35, S. 13663–13667
- [134] SHAHRABI, S. ; HESARAKI, S. ; MOEMENI, S. ; KHORAMI, M.: Structural discrepancies and in vitro nanoapatite formation ability of sol-gel derived glasses doped with different bone stimulator ions. In: Ceramics International 37 (2011), Nr. 7, S. 2737–2746
- [135] OKI, A. ; PARVEEN, B. ; HOSSAIN, S. ; ADENIJI, S. ; DONAHUE, H.: Preparation and in vitro bioactivity of zinc containing sol-gel-derived bioglass materials. In: Journal of Biomedical Materials Research Part A 69A (2004), Nr. 2, S. 216–221

- [136] SAINO, E. ; GRANDI, S. ; QUARTARONE, E. ; MALIARDI, V. ; GALLI, D. ; BLOISE, N. ; FASSINA, L. ; CUSSELA DE ANGELIS, M.G. ; MUSTARELLI, P. ; IMBRIANI, M. ; VISAI, L.: *in vitro* calcified matrix deposition by human osteoblasts onto a zinc-containing bioactive glass. In: European Cells and Materials 21 (2011), S. 59–72
- [137] KAUR, G. ; PICKRELL, G. ; KIMSAWATDE, G. ; HOMA, D. ; ALLBEE, H. A. ; SR-IRANGANATHAN, N.: Synthesis, cytotoxicity, and hydroxyapatite formation in 27-Tris-SBF for sol-gel based CaO-P2O5-SiO2-B2O3-ZnO bioactive glasses. In: Scientific Reports 4 (2014), S. 4392–4406
- [138] MCMILLAN, P.: Glass Cermamics. London : Academic Press, 1964
- [139] WALLACE, K.: Design of novel bioactive glass compositions, Thesis, 2000
- [140] EL-KADY, A. M. ; ALI, A. F.: Fabrication and characterization of ZnO modified bioactive glass nanoparticles. In: Ceramics International 38 (2012), Nr. 2, S. 1195–1204
- [141] LUSVARDI, G. ; MALAVASI, G. ; MENABUE, L. ; MENZIANI, M. C.: Synthesis, characterization, and molecular dynamics simulation of Na2O-CaO-SiO2-ZnO glasses. In: Journal of Physical Chemistry B 106 (2002), Nr. 38, S. 9753–9760
- [142] LUSVARDI, G. ; MALAVASI, G. ; MENABUE, L. ; MENZIANI, M. C. ; SEGRE, U. ; CARNASCIALI, M. M. ; UBALDINI, A.: A combined experimental and computational approach to (Na2O)(1-x) center dot CaO center dot (ZnO)(x) center dot 2SiO(2) glasses characterization. In: Journal of Non-Crystalline Solids 345 (2004), S. 710–714
- [143] FRESHNEY, R.I.: Culture of animal cells: A manual of basic techniques and specialized applications. Sixth Edition. John Wiley Sons, Inc., 2010
- [144] BRAYBROOK, J.H.: Biocompatibility: Assessment of medical devices and materials. Wiley, 1997
- [145] HELEBRANT, A. ; JONASOVA, L. ; SANDA, L.: The influence of simulated body fluid composition on carbonated hydroxyapatite formation. In: Ceramics-Silikaty 46 (2002), Nr. 1, 9-14. <Go to ISI>://WOS:000175946200002. – ISSN 0862–5468
- [146] KOKUBO, T.: Bioactive glass-ceramics - properties and applications. In: Biomaterials 12 (1991), Nr. 2, S. 155–163
- [147] KOKUBO, T. ; TAKADAMA, H.: How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? In: Biomaterials 27 (2006), Nr. 15, S. 2907–2915

- [148] MÜLLER, L. ; MÜLLER, F. A.: Preparation of SBF with different HCO_3^- content and its influence on the composition of biomimetic apatites. In: Acta Biomaterialia 2 (2006), Nr. 2, S. 181–189
- [149] KOKUBO, T. ; KUSHITANI, H. ; SAKKA, S. ; KITSUGI, T. ; YAMAMURO, T.: Solutions able to reproduce in vivo surface-structure in bioactive glass-ceramic A-W³. In: Journal of Biomedical Materials Research 24 (1990), Nr. 6, S. 721–734
- [150] FILGUEIRAS, M. R. ; LATORRE, G. ; HENCH, L. L.: Solution effects on the surface-reactions of bioactive glass. In: Journal of Biomedical Materials Research 27 (1993), Nr. 4, S. 445–453
- [151] WILSON, A. D. ; KENT, B. E.: The Glass-Ionomer Cement, a new translucent dental filling material. In: Journal of Applied Chemistry and Biotechnology 21 (1971), Nr. 11, S. 313
- [152] BARRY, T. I. ; CLINTON, D. J. ; WILSON, A. D.: Structure of a Glass-Ionomer Cement and its Relationship to the Setting Process. In: Journal of Dental Research 58 (1979), Nr. 3, S. 1072–1079
- [153] CRISP, S. ; PRINGUER, M. A. ; WARDLEW.D ; WILSON, A. D.: Reactions in Glass Ionomer Cements: II. Infrared Spectroscopic Study. In: Journal of Dental Research 53 (1974), Nr. 6, S. 1414–1419
- [154] NICHOLSON, J. W. ; BROOKMAN, P. J. ; LACY, O. M. ; WILSON, A. D.: Fourier-Transform Infrared Spectroscopic Study of the Role of Tartaric Acid in Glass-Ionomer Dental Cements. In: Journal of Dental Research 67 (1988), Nr. 12, S. 1451–1454
- [155] COOK, W. D.: Degradative Analysis of Glass Ionomer Polyelectrolyte Cements. In: Journal of Biomedical Materials Research 17 (1983), Nr. 6, S. 1015–1027
- [156] WASSON, E. A. ; NICHOLSON, J. W.: A Study of the Relationship Between Setting Chemistry and Properties of Modified Glass Poly(alkenoate) Cements. In: British Polymer Journal 23 (1990), Nr. 1-2, S. 179–183
- [157] KENT, Brian E. ; LEWIS, Brian G. ; WILSON, Alan D.: Glass Ionomer Cement Formulations: I. The Preparation of Novel Fluoroaluminosilicate Glasses High in Fluorine. In: Journal of Dental Research 58 (1979), Nr. 6, S. 1607–1619
- [158] WILSON, A. D. ; CRISP, S. ; PROSSER, H. J. ; LEWIS, B. G. ; MERSON, S.A.: Aluminosilicate glass for polyelectrolyte cements. In: Industrial Engineering Chemistry Research 19 (1980), S. 3841–3851
- [159] HILL, R. G. ; WILSON, A. D.: Some structural aspects of glasses used in ionomer cements. In: Glass Technology 29 (1988), Nr. 4, 150-158. <Go to ISI>://WOS:A1988P552800008. – ISSN 0017–1050

- [160] MCLEAN, J.W. ; NICHOLSON, J.W. ; WILSON, A. D.: Proposed nomenclature for glass-ionomer dental cements and related materials. In: Quintessence International 25 (1994), S. 587–589
- [161] SMITH, D. C.: Development of glass-ionomer cement systems. In: Biomaterials 19 (1998), Nr. 6, S. 467–478
- [162] DE BARRA, E. ; HILL, R. G.: Influence of glass composition on the properties of glass polyalkenoate cements. Part III: influence of fluorite content. In: Biomaterials 21 (2000), Nr. 6, S. 563–569
- [163] GRIFFIN, S. G. ; HILL, R. G.: Influence of glass composition on the properties of glass polyalkenoate cements. Part IV: influence of fluorine content. In: Biomaterials 21 (2000), Nr. 7, S. 693–698
- [164] DE BARRA, E. ; HILL, R. G.: Influence of alkali metal ions on the fracture properties of glass polyalkenoate (ionomer) cements. In: Biomaterials 19 (1998), Nr. 6, S. 495–502
- [165] WILLIAMS, J. A. ; BILLINGTON, R. W.: The radiopacity of glass ionomer dental materials. In: Journal of Oral Rehabilitation 17 (1990), Nr. 3, S. 245–248
- [166] MCLEAN, J.W. ; GASSER, O.: Glass-cermet cements. In: Quintessence International 16 (1985), S. 333–343
- [167] SHAHID, S. ; HASSAN, U. ; BILLINGTON, R. W. ; HILL, R. G. ; ANDERSON, P.: Glass ionomer cements: Effect of strontium substitution on esthetics, radiopacity and fluoride release. In: Dental Materials 30 (2014), Nr. 3, S. 308–313
- [168] LOEWENSTEIN, W.: The distribution of aluminum in the tetrahedra of silicates and aluminates. In: American Mineralogist 39 (1954), Nr. 1-2, S. 92–96
- [169] GRIFFIN, S. G. ; HILL, R. G.: Influence of glass composition on the properties of glass polyalkenoate cements. Part II: influence of phosphate content. In: Biomaterials 21 (2000), Nr. 4, S. 399–403
- [170] RAY, N. H.: Inorganic Polymers. Bd. VIII. London : Academic Press, 1978
- [171] GRIFFIN, S. ; HILL, R. G.: Glass composition influence on glass polyalkenoate cement mechanical properties. In: Journal of Non-Crystalline Solids 196 (1996), S. 255–259
- [172] SIMMONS, J. J.: The miracle mixture. Glass ionomer and alloy powder. In: Texas Dental Journal 100 (1983), Nr. 10, S. 6–12
- [173] SARKAR, N. K.: Metal-matrix interface in reinforced glass ionomers. In: Dental Materials 15 (1999), Nr. 6, S. 421–425

- [174] WALLS, A. W. G. ; ADAMSON, J. ; MCCABE, J. F. ; MURRAY, J. J.: The properties of a glass polyalkenoate (ionomer) cement incorporating sintered metallic particles. In: Dental Materials 3 (1987), Nr. 3, S. 113–116
- [175] KERBY, R. E. ; BLEIHOLDER, R. F.: Physical-properties of stainless-steel and silver-reinforced glass-ionomer cements. In: Journal of Dental Research 70 (1991), Nr. 10, S. 1358–1361
- [176] LOHBAUER, U. ; WALKER, J. ; NIKOLAENKO, S. ; WERNER, J. ; CLARE, A. ; PETSCHT, A. ; GREIL, P.: Reactive fibre reinforced glass ionomer cements. In: Biomaterials 24 (2003), Nr. 17, S. 2901–2907
- [177] LOHBAUER, U. ; FRANKENBERGER, R. ; CLARE, A. ; PETSCHT, A. ; GREIL, P.: Toughening of dental glass ionomer cements with reactive glass fibres. In: Biomaterials 25 (2004), Nr. 22, S. 5217–5225
- [178] KOBAYASHI, M. ; KON, M. ; MIYAI, K. ; ASAOKA, K.: Strengthening of glass-ionomer cement by compounding short fibres with CaO-P₂O₅-SiO₂-Al₂O₃ glass. In: Biomaterials 21 (2000), Nr. 20, S. 2051–2058
- [179] YLI-URPO, H. ; LASSILA, L. V. J. ; NARHI, T. ; VALLITTU, P. K.: Compressive strength and surface characterization of glass ionomer cements modified by particles of bioactive glass. In: Dental Materials 21 (2005), Nr. 3, S. 201–209
- [180] YLI-URPO, H. ; NARHI, M. ; NARHI, T.: Compound changes and tooth mineralization effects of glass ionomer cements containing bioactive glass (S53P4), an in vivo study. In: Biomaterials 26 (2005), Nr. 30, S. 5934–5941
- [181] LUCAS, M. E. ; ARITA, K. ; NISHINO, M.: Flexural strength of hydroxyapatite-added glass ionomer cement. In: Journal of Dental Research 81 (2002), S. A36–A36
- [182] MOSHAVERINIA, A. ; ANSARI, S. ; MOSHAVERINIA, M. ; ROOHPOUR, N. ; DARR, J.A. ; REHMAN, I.: Effects of incorporation of hydroxyapatite and fluoroapatite nanobioceramics into conventional glass ionomer cements (GIC). In: Acta Biomaterialia 4 (2008), Nr. 2, S. 432–440
- [183] LUCAS, M. E. ; ARITA, K. ; NISHINO, M.: Toughness, bonding and fluoride-release properties of hydroxyapatite-added glass ionomer cement. In: Biomaterials 24 (2003), Nr. 21, S. 3787–3794
- [184] GU, Y. W. ; YAP, A. U. J. ; CHEANG, P. ; KHOR, K. A.: Effects of incorporation of HA/ZrO₂ into glass ionomer cement (GIC). In: Biomaterials 26 (2005), Nr. 7, S. 713–720

- [185] YAP, A. U. J. ; PEK, Y. S. ; KUMAR, R. A. ; CHEANG, P. ; KHOR, K. A.: Experimental studies on a new bioactive material: HAIonomer cements. In: Biomaterials 23 (2002), Nr. 3, S. 955–962
- [186] HILL, R. G. ; WILSON, A. D. ; WARRENS, C. P.: The influence of poly(acrylic acid) molecular-weight on the fracture-toughness of glass ionomer cements. In: Journal of Materials Science 24 (1989), Nr. 1, S. 363–371
- [187] WILSON, A. D. ; CRISP, S. ; ABEL, G.: Characterization of glass-ionomer cements - 4. Effect of molecular weight on physical properties. In: Journal of Dentistry 5 (1977), Nr. 2, S. 117–120
- [188] WILSON, A. D. ; HILL, R. G. ; WARRENS, C. P. ; LEWIS, B. G.: The influence of polyacid molecular-weight on some properties of Glass-Ionomer Cements. In: Journal of Dental Research 68 (1989), Nr. 2, S. 89–94
- [189] EDWARDS, S.F.: The statistical mechanics of polymerized material. In: Proceedings of the Physical Society 92 (1967), Nr. 9
- [190] CRISP, S. ; LEWIS, B. G. ; WILSON, A. D.: Characterization of glass-ionomer cement: 3. Effect of polyacid concentration on physical-properties. In: Journal of Dentistry 5 (1977), Nr. 1, S. 51–56
- [191] FENNELL, B. ; HILL, R. G.: The influence of poly(acrylic acid) molar mass and concentration on the properties of polyalkenoate cements Part I - Compressive strength. In: Journal of Materials Science 36 (2001), Nr. 21, S. 5193–5202
- [192] KENNY, S. M. ; BUGGY, M.: Bone cements and fillers: A review. In: Journal of Materials Science-Materials in Medicine 14 (2003), Nr. 11, S. 923–938
- [193] WILSON, Alan D. ; NICHOLSON, John W.: Acid-Base Cements: Their Biomedical and Industrial Applications. Cambridge University Press, 1993
- [194] ELLIS, J. ; ANSTICE, M. ; WILSON, A. D.: The glass polyphosphonate cement: a novel glass-ionomer cement based on poly(vinyl phosphonic acid). In: Clinical materials 7 (1991), Nr. 4, S. 341–346
- [195] ELLIS, J. ; WILSON, A. D.: A Study of the Cements Formed between Metal Oxides and Polyvinylphosphonic Acid. In: Polymer International 24 (1991), Nr. 4, S. 221–228
- [196] BOSMAN, A. W. ; JANSSEN, H. M. ; MEIJER, E. W.: About dendrimers: Structure, physical properties, and applications. In: Chemical Reviews 99 (1999), Nr. 7, S. 1665–1688

- [197] SLARK, A. T. ; SHERRINGTON, D. C. ; TITTERTON, A. ; MARTIN, I. K.: Branched methacrylate copolymers from multifunctional comonomers: the effect of multifunctional monomer functionality on polymer architecture and properties. In: Journal of Materials Chemistry 13 (2003), Nr. 11, S. 2711–2720
- [198] VOIT, B. I.: Hyperbranched polymers: a chance and a challenge. In: Comptes Rendus Chimie 6 (2003), Nr. 8-10, S. 821–832
- [199] VOIT, B.: New developments in hyperbranched polymers. In: Journal of Polymer Science Part a-Polymer Chemistry 38 (2000), Nr. 14, S. 2505–2525
- [200] KIM, Y. H. ; WEBSTER, O. W.: Hyperbranched Polyphenylenes. In: Macromolecules 25 (1992), Nr. 21, S. 5561–5572
- [201] MOUREY, T. H. ; TURNER, S. R. ; RUBINSTEIN, M. ; FRÉCHET, J. M. J. ; HAWKER, C. J. ; WOOLEY, K. L.: Unique behavior of dendritic macromolecules - Intrinsic-Viscosity of polyether dendrimers. In: Macromolecules 25 (1992), Nr. 9, S. 2401–2406
- [202] ZHAO, J. ; WENG, Y. M. ; XIE, D.: Star-shape poly(acrylic acid)-composed Glass-Ionomer Cements: Effects of MW and arm number on mechanical properties. In: Journal of Applied Polymer Science 120 (2011), Nr. 4, S. 2390–2399
- [203] ZHAO, J. ; XIE, D.: A novel hyperbranched poly(acrylic acid) for improved resin-modified glass-ionomer restoratives. In: Dental Materials 27 (2011), Nr. 5, S. 478–486
- [204] ZELMER, C. ; WANG, D. K. ; KEEN, I. ; HILL, D. J. T. ; SYMONS, A. L. ; WALSH, L. J. ; RASOUL, F.: Synthesis and characterization of POSS-(PAA)₈ star copolymers and GICs for dental applications. In: Dental Materials 32 (2016), Nr. 4, S. e82–e92
- [205] WANG, J. S. ; FRANZEN, H. ; TOKSVIGLARSEN, S. ; LIDGREN, L.: Does vacuum mixing of bone-cement affect heat-generation - Analysis of 4 cement brands. In: Journal of Applied Biomaterials 6 (1995), Nr. 2, S. 105–108
- [206] LIU, Y. K. ; PARK, J. B. ; NJUS, G. O. ; STIENSTRA, D.: Particle-Impregnated bone-cement - An invitro study. In: Journal of Biomedical Materials Research 21 (1987), Nr. 2, S. 247–261
- [207] HATTON, P. V. ; HURRELL-GILLINGHAM, K. ; BROOK, I. M.: Biocompatibility of glass-ionomer bone cements. In: Journal of Dentistry 34 (2006), Nr. 8, S. 598–601
- [208] BRAUER, D. S. ; GENTLEMAN, E. ; FARRAR, D. F. ; STEVENS, M. M. ; HILL, R. G.: Benefits and drawbacks of zinc in glass ionomer bone cements. In: Biomedical Materials 6 (2011), Nr. 4

- [209] BLADES, M. C. ; MOORE, D. P. ; REVELL, P. A. ; HILL, R.: In vivo skeletal response and biomechanical assessment of two novel polyalkenoate cements following femoral implantation in the female New Zealand White rabbit. In: Journal of Materials Science-Materials in Medicine 9 (1998), Nr. 12, S. 701–706. – ISSN 0957–4530
- [210] COURNOT-WITMER, G. ; ZINGRAFF, J. ; PLACHOT, J. J. ; ESCAIG, F. ; LEFEVRE, R. ; BOUMATI, P. ; BOURDEAU, A. ; GARABEDIAN, M. ; GALLE, P. ; BOURDON, R. ; DRUEKE, T. ; BALSAN, S.: Aluminium localization in bone from hemodialyzed patients - Relationship to matrix mineralization. In: Kidney International 20 (1981), Nr. 3, S. 375–385
- [211] BOYCE, B. F. ; ELDER, H. Y. ; ELLIOT, H. L. ; FOGELMAN, I. ; FELL, G. S. ; JUNOR, B. J. ; BEASTALL, G. ; BOYLE, I. T.: Hypercalcemic Osteomalacia due to aluminium toxicity. In: Lancet 2 (1982), Nr. 8306, S. 1009–1013
- [212] JOSHI, J.G.: Aluminium a neurotoxin which affects diverse metabolic reactions. In: Biofactors 2 (1990), S. 163–9
- [213] HURRELL-GILLINGHAM, K. ; REANEY, I. M. ; BROOK, I. ; HATTON, P. V.: In vitro biocompatibility of a novel Fe₂O₃ based glass ionomer cement. In: Journal of Dentistry 34 (2006), Nr. 8, S. 533–538
- [214] DARLING, M. ; HILL, R.: Novel polyalkenoate (glass-ionomer) dental cements based on zinc silicate-glasses. In: Biomaterials 15 (1994), Nr. 4, S. 299–306
- [215] BOYD, D. ; TOWLER, M. R.: The processing, mechanical properties and bioactivity of zinc based glass ionomer cements. In: Journal of Materials Science-Materials in Medicine 16 (2005), Nr. 9, S. 843–850
- [216] WREN, A. ; BOYD, D. ; TOWLER, M. R.: The processing, mechanical properties and bioactivity of strontium based glass polyalkenoate cements. In: Journal of Materials Science-Materials in Medicine 19 (2008), Nr. 4, S. 1737–1743
- [217] KIM, D. A. ; ABO-MOSALLAM, H. ; LEE, H. Y. ; LEE, J. H. ; KIM, H. W. ; LEE, H. H.: Biological and mechanical properties of an experimental glass-ionomer cement modified by partial replacement of CaO with MgO or ZnO. In: Journal of Applied Oral Science 23 (2015), Nr. 4, S. 369–375
- [218] WILLIAMS, J. A. ; BILLINGTON, R. W. ; PEARSON, G. J.: The glass ionomer cement: the sources of soluble fluoride. In: Biomaterials 23 (2002), Nr. 10, S. 2191–2200

- [219] RAY, N. H.: Composition - Property Relationships in Inorganic Oxide Glasses. In: Journal of Non-Crystalline Solids 15 (1974), Nr. 3, 423-434. [http://dx.doi.org/10.1016/0022-3093\(74\)90148-3](http://dx.doi.org/10.1016/0022-3093(74)90148-3). – DOI 10.1016/0022-3093(74)90148-3. – ISSN 0022-3093
- [220] BRANDA, F. ; BURI, A. ; CAFERRA, D. ; MAROTTA, A.: The effect of mixing of network-modifiers on the transformation temperature of silicate glasses. In: Journal of Non-Crystalline Solids 54 (1983), Nr. 1-2, S. 193-198
- [221] DOWTY, E.: Vibrational interactions of tetrahedra in silicate-glasses and crystals .2. calculations on melilites, pyroxenes, silica polymorphs and feldspars. In: Physics and Chemistry of Minerals 14 (1987), Nr. 2, S. 122-138
- [222] RAWSON, H.: Inorganic glass-forming systems. London, New York, Academic Press, 1967
- [223] ABDEL-HAMEED, S. A. M. ; EL-KHESHEN, A. A.: Thermal and chemical properties of diopside-wollastonite glass-ceramics in the SiO₂-CaO-MgO system from raw materials. In: Ceramics International 29 (2003), Nr. 3, S. 265-269
- [224] LEE, S. K. ; STEBBINS, J. F.: Nature of cation mixing and ordering in Na-Ca silicate glasses and melts. In: Journal of Physical Chemistry B 107 (2003), Nr. 14, S. 3141-3148
- [225] ADAM, G. ; GIBBS, J.H.: On the temperature dependence of cooperative relaxation properties in glass-forming liquids. In: Journal of Chemical Physics 43 (1965), S. 139-146
- [226] NEUVILLE, D. R. ; RICHET, P.: Viscosity and mixing in molten (Ca,Mg) pyroxenes and garnets. In: Geochimica et Cosmochimica Acta 55 (1991), Nr. 4, S. 1011-1019
- [227] CORMIER, L. ; NEUVILLE, D. R.: Ca and Na environments in Na₂O-CaO-Al₂O₃-SiO₂ glasses: influence of cation mixing and cation-network interactions. In: Chemical Geology 213 (2004), Nr. 1-3, S. 103-113
- [228] ALLWARDT, J. R. ; STEBBINS, J. F.: Ca-Mg and K-Mg mixing around non-bridging O atoms in silicate glasses: An investigation using ¹⁷O MAS and 3QMAS NMR. In: American Mineralogist 89 (2004), Nr. 5-6, S. 777-784
- [229] TYLKOWSKI, M. ; BRAUER, D. S.: Mixed alkali effects in Bioglass® 45S5. In: Journal of Non-Crystalline Solids 376 (2013), S. 175-181
- [230] VESSAL, B. ; GREAVES, G. N. ; MARTEN, P. T. ; CHADWICK, A. V. ; MOLE, R. ; HOUDEWALTER, S.: Cation microsegregation and ionic mobility in mixed alkali glasses. In: Nature 356 (1992), Nr. 6369, S. 504-506

- [231] SWENSON, Jan ; ADAMS, Stefan: Mixed Alkali Effect in Glasses. In: Phys. Rev. Lett. 90 (2003), S. 155507
- [232] LACOURSE, W.C. ; CORMACK, A. N.: Structural influences on the mixed alkali effect in glasses. In: Transaction of the American Crystallographic Association 27 (1991), S. 211–224
- [233] ISARD, J.O: The mixed alkali effect in glass. In: Journal of Non-Crystalline Solids 1 (1969), Nr. 3, S. 235–261
- [234] DAY, D. E.: Mixed alkali glasses - Their properties and uses. In: Journal of Non-Crystalline Solids 21 (1976), Nr. 3, S. 343–372
- [235] MATUSITA, K. ; TAKAYAMA, S. ; SAKKA, S.: Electrical conductivities of mixed cation glasses. In: Journal of Non-Crystalline Solids 40 (1980), S. 149–158
- [236] SEN, S. ; GEORGE, A. M. ; STEBBINS, J. F.: Ionic conduction and mixed cation effect in silicate glasses and liquids: Na-23 and Li-7 NMR spin-lattice relaxation and a multiple-barrier model of percolation. In: Journal of Non-Crystalline Solids 197 (1996), Nr. 1, S. 53–64
- [237] MAASS, P. ; BUNDE, A. ; INGRAM, M. D.: Ion-transport anomalies in glasses. In: Physical Review Letters 68 (1992), Nr. 20, S. 3064–3067
- [238] LARA, C. ; PASCUAL, M. J. ; DURAN, A.: Glass-forming ability, sinterability and thermal properties in the systems RO-BaO-SiO₂ (R = Mg, Zn). In: Journal of Non-Crystalline Solids 348 (2004), S. 149–155
- [239] HRUBY, A.: Evaluation of glass-forming tendency by means of DTA. In: Czechoslovak Journal of Physics Section B B 22 (1972), Nr. 11, S. 1187–1193
- [240] NASCIMENTO, M. L. F. ; SOUZA, L. A. ; FERREIRA, E. B. ; ZANOTTO, E. D.: Can glass stability parameters infer glass forming ability? In: Journal of Non-Crystalline Solids 351 (2005), Nr. 40-42, S. 3296–3308
- [241] KOZMIDIS-PETROVIC, A.F.: Theoretical analysis of relative changes of the Hruby, Weinberg, and Lu-Liu glass stability parameters with application on some oxide and chalcogenide glasses. In: Thermochemica Acta 499 (2010), S. 54–60
- [242] BRAUER, D. S. ; WILSON, R. M. ; KASUGA, T.: Multicomponent phosphate invert glasses with improved processing. In: Journal of Non-Crystalline Solids 358 (2012), Nr. 14, S. 1720–1723
- [243] GROH, D. ; DOHLER, F. ; BRAUER, D. S.: Bioactive glasses with improved processing. Part 1. Thermal properties, ion release and apatite formation. In: Acta Biomaterialia 10 (2014), Nr. 10, S. 4465–4473

- [244] BRETCANU, O. ; CHATZISTAVROU, X. ; PARASKEVOPOULOS, K. ; CONRADT, R. ; THOMPSON, I. ; BOCCACCINI, A. R.: Sintering and crystallisation of 45S5 Bioglass (R) powder. In: Journal of the European Ceramic Society 29 (2009), Nr. 16, S. 3299–3306
- [245] BOCCACCINI, A. R. ; STUMPFE, W. ; TAPLIN, D. M. R. ; PONTON, C. B.: Densification and crystallization of glass powder compacts during constant heating rate sintering. In: Materials Science and Engineering a-Structural Materials Properties Microstructure and Processing 219 (1996), Nr. 1-2, S. 26–31
- [246] ZHANG, S. Q. ; STAMBOULIS, A.: Effect of zinc substitution for calcium on the crystallisation of calcium fluoro-alumino-silicate glasses. In: Journal of Non-Crystalline Solids 432 (2016), S. 300–306
- [247] BELLUCCI, D. ; SOLA, A. ; SALVATORI, R. ; ANESI, A. ; CHIARINI, L. ; CANNILLO, V.: Role of magnesium oxide and strontium oxide as modifiers in silicate-based bioactive glasses: Effects on thermal behaviour, mechanical properties and in-vitro bioactivity. In: Materials Science Engineering C-Materials for Biological Applications 72 (2017), S. 566–575
- [248] VERNE, E. ; BRETCANU, O. ; BALAGNA, C. ; BIANCHI, C. L. ; CANNAS, M. ; GATTI, S. ; VITALE-BROVARONE, C.: Early stage reactivity and in vitro behavior of silica-based bioactive glasses and glass-ceramics. In: Journal of Materials Science-Materials in Medicine 20 (2009), Nr. 1, S. 75–87
- [249] DIBA, M. ; TAPIA, F. ; BOCCACCINI, A. R. ; STROBEL, L. A.: Magnesium-containing bioactive glasses for biomedical applications. In: International Journal of Applied Glass Science 3 (2012), Nr. 3, S. 221–253
- [250] EROL, M. ; KUCUKBAYRAK, S. ; ERSOY-MERICBOYU, A.: The influence of the binder on the properties of sintered glass-ceramics produced from industrial wastes. In: Ceramics International 35 (2009), Nr. 7, S. 2609–2617
- [251] VOGEL, W.: Structure and Crystallization Behavior of Glasses. In: Angewandte Chemie-International Edition 4 (1965), Nr. 2, S. 112–121
- [252] OHSATO, H. ; MAKI, I. ; TAKEUCHI, Y.: Structure of $\text{Na}_2\text{CaSi}_2\text{O}_6$. In: Acta Crystallographica Section C-Crystal Structure Communications 41 (1985), Nr. NOV, S. 1575–1577
- [253] OHSATO, H. ; TAKEUCHI, Y. ; MAKI, I.: Structure of $\text{Na}_4\text{Ca}_4[\text{Si}_6\text{O}_{18}]$. In: Acta Crystallographica Section C-Crystal Structure Communications 42 (1986), S. 934–937

- [254] MASSERA, J. ; FAGERLUND, S. ; HUPA, L. ; HUPA, M.: Crystallization mechanism of the bioactive Glasses, 45S5 and S53P4. In: Journal of the American Ceramic Society 95 (2012), Nr. 2, S. 607–613
- [255] BINGEL, L. ; GROH, D. ; KARPUKHINA, N. ; BRAUER, D. S.: Influence of dissolution medium pH on ion release and apatite formation of Bioglass® 45S5. In: Materials Letters 143 (2015), S. 279–282
- [256] TILOCCA, A. ; CORMACK, A. N.: Modeling the water-bioglass interface by ab initio molecular dynamics simulations. In: ACS Applied Materials Interfaces 1 (2009), Nr. 6, S. 1324–1333
- [257] TILOCCA, A. ; CORMACK, A. N.: The initial stages of bioglass dissolution: a Car-Parrinello molecular-dynamics study of the glass-water interface. In: Proceedings of the Royal Society a-Mathematical Physical and Engineering Sciences 467 (2011), Nr. 2131, S. 2102–2111
- [258] CHEN, X. ; BRAUER, D. S. ; KARPUKHINA, N. ; WAITE, R. D. ; BARRY, M. ; MCKAY, I. J. ; HILL, R. G.: ‘Smart’ acid-degradable zinc-releasing silicate glasses. In: Materials Letters 126 (2014), S. 278–280
- [259] DE CALUWE, T. ; VERCRUYSE, C. W. J. ; FRAEYMAN, S. ; VERBEECK, R. M. H.: The influence of particle size and fluorine content of aluminosilicate glass on the glass ionomer cement properties. In: Dental Materials 30 (2014), Nr. 9, S. 1029–1038
- [260] PRENTICE, L. H. ; TYAS, M. J. ; BURROW, M. F.: The effect of particle size distribution on an experimental glass-ionomer cement. In: Dental Materials 21 (2005), Nr. 6, S. 505–510
- [261] BRÜCKNER, R. ; TYLKOWSKI, M. ; HUPA, L. ; BRAUER, D. S.: Controlling the ion release from mixed alkali bioactive glasses by varying modifier ionic radii and molar volume. In: Journal of Materials Chemistry B 4 (2016), Nr. 18, S. 3121–3134
- [262] VALLET-REGÍ, M. ; SALINAS, A. J. ; ROMAN, J. ; GIL, M.: Effect of magnesium content on the in vitro bioactivity of CaO-MgO-SiO₂-P₂O₅ sol-gel glasses. In: Journal of Materials Chemistry 9 (1999), Nr. 2, S. 515–518
- [263] SALIMI, M. H. ; HEUGHEBAERT, J. C. ; NANCOLLAS, G. H.: Crystal-Growth of Calcium Phosphates in the Presence of Magnesium-Ions. In: Langmuir 1 (1985), Nr. 1, S. 119–122
- [264] KIBALCZYC, W. ; CHRISTOFFERSEN, J. ; CHRISTOFFERSEN, M. R. ; ZIELENKIEWICZ, A. ; ZIELENKIEWICZ, W.: The effect of magnesium-ions on the precipitation of calcium phosphates. In: Journal of Crystal Growth 106 (1990), Nr. 2-3, S. 355–366

- [265] AMJAD, Z. ; KOUTSOUKOS, P. G. ; NANCOLLAS, G. H.: The Crystallization of hydroxyapatite and fluorapatite in the presence of magnesium-ions. In: Journal of Colloid and Interface Science 101 (1984), Nr. 1, S. 250–256
- [266] OKAZAKI, M.: Crystallographic behavior of fluoridated Hydroxyapatites containing Mg^{2+} and CO_3^{2-} ions. In: Biomaterials 12 (1991), Nr. 9, S. 831–835
- [267] BIGI, A. ; FALINI, G. ; FORESTI, E. ; GAZZANO, M. ; RIPAMONTI, A. ; ROVERI, N.: Magnesium influence on hydroxyapatite crystallization. In: Journal of Inorganic Biochemistry 49 (1993), Nr. 1, S. 69–78
- [268] JOHNSON, M. S. A. ; NANCOLLAS, G. H.: The role of brushite and octacalcium phosphate in apatite formation. In: Critical Reviews in Oral Biology Medicine 3 (1992), Nr. 1-2, S. 61–82
- [269] LEGEROS, R. Z. ; TRAUTZ, O. R. ; KLEIN, E. ; LEGEROS, J. P.: Two types of carbonate substitution in the apatite structure. In: Experientia 25 (1969), Nr. 5, S. 5–7
- [270] XIE, D. ; BRANTLEY, W. A. ; CULBERTSON, B. M. ; WANG, G.: Mechanical properties and microstructures of glass-ionomer cements. In: Dental Materials 16 (2000), Nr. 2, S. 129–138
- [271] CAUSTON, B. E.: The physico-mechanical consequences of exposing glass ionomer cements to water during setting. In: Biomaterials 2 (1981), Nr. 2, S. 112–115
- [272] MOJON, P. ; KALTIO, R. ; FEDUIK, D. ; HAWBOLT, E. B. ; MACENTEE, M. I.: Short-term contamination of luting cements by water and saliva. In: Dental Materials 12 (1996), Nr. 2, S. 83–87
- [273] CATTANILORENTE, M. A. ; GODIN, C. ; MEYER, J. M.: Mechanical-behavior of glass-ionomer cements affected by long-term storage in water. In: Dental Materials 10 (1994), Nr. 1, S. 37–44
- [274] ZHU, X. Y. ; ZHOU, Y. F. ; YAN, D. Y.: Influence of branching architecture on polymer properties. In: Journal of Polymer Science Part B-Polymer Physics 49 (2011), Nr. 18, S. 1277–1286
- [275] HULT, A. ; JOHANSSON, M. ; MALMSTRÖM, E.: Branched Polymers II. Springer Berlin Heidelberg, 1999 (Advances in Polymer Science)
- [276] FRÉCHET, J. M. J.: Functional Polymers and Dendrimers - Reactivity, Molecular Architecture, and Interfacial Energy. In: Science 263 (1994), Nr. 5154, S. 1710–1715
- [277] JIKEI, M. ; KAKIMOTO, M.: Hyperbranched polymers: a promising new class of materials. In: Progress in Polymer Science 26 (2001), Nr. 8, S. 1233–1285

- [278] TURNER, S. R. ; VOIT, B. I. ; MOUREY, T. H.: All-aromatic hyperbranched polyesters with phenol and acetate end-groups - Synthesis and Characterisation. In: Macromolecules 26 (1993), Nr. 17, S. 4617–4623
- [279] TURNER, S. R. ; WALTER, F. ; VOIT, B. I. ; MOUREY, T. H.: Hyperbranched aromatic polyesters with carboxylic-acid terminal groups. In: Macromolecules 27 (1994), Nr. 6, S. 1611–1616
- [280] APPEN, A.A.: Versuch zur Klassifizierung von Komponenten nach ihrem Einfluß auf die Oberflächenspannung von Silikatschmelzen. In: Silikattechnik 5 (1977), Nr. 113
- [281] McLAUGHLIN, P. O. ; MOORE, D. T.: Models for the thermal-expansion coefficient and temperature-coefficient of the refractive-index in gradient-index glass. In: Applied Optics 24 (1985), Nr. 24, S. 4342–4348
- [282] WEINBERG, M. C.: An assessment of glass stability-criteria. In: Physics and Chemistry of Glasses 35 (1994), Nr. 3, S. 119–123
- [283] LU, Z. P. ; LIU, C. T.: A new glass-forming ability criterion for bulk metallic glasses. In: Acta Materialia 50 (2002), Nr. 13, S. 3501–3512
- [284] LU, Z. P. ; LIU, C. T.: Glass formation criterion for various glass-forming systems. In: Physical Review Letters 91 (2003), Nr. 11, S. 1–4
- [285] <https://www.sigmaaldrich.com/life-science/cell-culture/learning-center/media-formulations/mem.html>. – Besucht: 5. November 2019, 10:24 Uhr
- [286] FAGERLUND, S. ; EK, P. ; HUPA, M. ; HUPA, L.: On determining chemical durability of glasses. In: Glass Technology-European Journal of Glass Science and Technology Part A 51 (2010), Nr. 6, S. 235–240
- [287] VALLIANT, E.M. ; DICKEY, B.T. ; PRICE, R. ; BOYD, D. ; FILIAGGI, M.J.: Fourier transform infrared spectroscopy as a tool to study the setting reaction in glass-ionomer cements. In: Materials Letters 185 (2016), S. 256–259

Anrechnung der Publikationsäquivalente

Low Mg or Zn substitution for improved thermal properties of Bioglass 45S5, Materials Letters 256 (2019) 126599

Autoren	Vorschlag zur Anrechnung der Publikationsäquivalente
1. Roland Wetzel	1
2. Oliver Bartzok	
3. Leena Hupa	
4. Delia S. Brauer	

Mg or Zn for Ca substitution improves the sintering of Bioglass 45S5, Scientific Reports, 10 (2020) 15964

Autoren	Vorschlag zur Anrechnung der Publikationsäquivalente
1. Roland Wetzel	1
2. Max Blochberger	
3. Franziska Scheffler	
4. Leena Hupa	
5. Delia S. Brauer	

Influence of low amounts of zinc or magnesium substitution on ion release and apatite formation of Bioglass 45S5, Journal of Materials Science - Materials in Medicine, 31 (2020) 86

Autoren	Vorschlag zur Anrechnung der Publikationsäquivalente
1. Roland Wetzel	1
2. Oliver Bartzok	
3. Delia S. Brauer	

**Apatite formation of substituted Bioglass 45S5: SBF vs. Tris,
Materials Letters 257 (2019) 126760**

Autoren	Vorschlag zur Anrechnung der Publikationsäquivalente
1. Roland Wetzel	1
2. Delia S. Brauer	

**Glass ionomer bone cements based on magnesium-containing bioactive glass,
Biomedical Glasses, 5 (2019) 1-12**

Autoren	Vorschlag zur Anrechnung der Publikationsäquivalente
1. Roland Wetzel	1
2. Leena Hupa	
3. Delia S. Brauer	

**Effect of poly(acrylic acid) architecture on setting and mechanical properties
of glass ionomer cements, Dental Materials, 36 (2020) 377-386**

Autoren	Vorschlag zur Anrechnung der Publikationsäquivalente
1. Roland Wetzel*	0.75
2. Oliver Eckardt [#]	0.75
3. Philip Biehl [#]	0.5
4. Delia S. Brauer	
5. Felix H. Schacher	

* Synthese und Charakterisierung von Glasionomerzementen

[#] Synthese und Charakterisierung von Polymeren

Erklärung zu den Eigenanteilen des Promovenden

9

Für alle in dieser kumulativen Dissertation verwendeten Manuskripte liegen die notwendigen Genehmigungen der Verlage ("Reprint permission") für die Zweitpublikation vor. Die Co-Autoren der in der kumulativen Dissertation verwendeten Manuskripte sind sowohl über die Nutzung als auch über die oben angegebenen Eigenanteile informiert und stimmen dem zu.

Jena, den

Roland Wetzel

Einverständniserklärung des Betreuers

10

Ich bin mit der Abfassung der Dissertation als publikationsbasiert, d.h. kumulativ, einverstanden und bestätige die vorstehenden Angaben. Eine entsprechend begründete Befürwortung mit Angabe des wissenschaftlichen Anteils des Doktoranden an den verwendeten Publikationen werde ich parallel an den Rat der Fakultät der Chemisch-Geowissenschaftlichen Fakultät richten.

Jena, den

Prof. Dr. Delia S. Brauer

Selbstständigkeitserklärung

11

Ich erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Zuhilfenahme der angegebenen Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen angefertigt habe. Weder diese Arbeit, noch die darin enthaltenen Abschnitte wurden zuvor als Dissertation an dieser oder einer anderen Hochschule eingereicht.

Jena, den

Roland Wetzel

R. Wetzel, O. Bartzok, L.Hupa, D.S. Brauer;

Low Mg or Zn substitution for improved thermal properties of Bioglass 45S5,

Materials Letters 256 (2019) 126599

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2019.126599>

R. Wetzel, M. Blochberger, F. Scheffler, L. Hupa, D.S. Brauer;

Mg or Zn for Ca substitution improves the sintering of Bioglass 45S5,

Scientific Reports, 10 (2020) 15964

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72091-7>

R. Wetzel, O. Bartzok, D.S. Brauer

Influence of low amounts of zinc or magnesium substitution on ion release and apatite formation of Bioglass 45S5

Journal of Materials Science - Materials in Medicine, 31 (2020) 86

DOI: <https://doi.org/10.1007/s10856-020-06426-1>

R. Wetzel, D.S. Brauer;

Apatite formation of substituted Bioglass 45S5: SBF vs. Tris,

Materials Letters 257 (2019) 126760

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2019.126760>

R. Wetzel, L. Hupa, D.S. Brauer;

Glass ionomer bone cements based on magnesium-containing bioactive glass,

Biomedical Glasses, 5 (2019) 1-12

DOI: <https://doi.org/10.1515/bglass-2019-001>

R. Wetzel, O. Eckardt, P. Biehl, D.S. Brauer, F.H. Schacher;

Effect of poly(acrylic acid) architecture on setting and mechanical properties of glass ionomer cements,

Dental Materials, 36 (2020) 377-386

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dental.2020.01.001>

R. Wetzel, O. Bartzok, M. Blochberger, L. Hupa, D.S. Brauer

"Effect of substitution amount of magnesium and zinc on dissolution behaviour and thermal properties of Bioglass 45S5 "

15th International Conference on the Physics of Non-Crystalline Solids &

14th European Society of Glass Conference, 9. - 13. Juli 2018, Saint-Malo, Frankreich

R. Wetzel, D.S. Brauer

"Aluminium-free glasses for use in new glass ionomer bone cements "

Deutsche Gesellschaft für Biomaterialien (DGBM), 9. - 11. November 2017, Würzburg, Deutschland

R. Wetzel, M. Blochberger, S. Müller, L. Hupa, D.S. Brauer

"The influence of magnesium and zinc substitution on the thermal properties of Bioglass® 45S5 "

91. Glastechnische Tagung, 28. - 31. Mai 2017, Weimar, Deutschland

R. Wetzel, O. Eckardt, P. Biehl, E. de Barra, F.H. Schacher, D.S. Brauer

"Influence of branched poly(acrylic acid) on setting behaviour and mechanical properties of dental glass ionomer cements "

4th Euro BioMat Conference, 9. - 10. Mai 2017, Weimar, Deutschland

R. Wetzel, O. Bartzok, D.S. Brauer

Poster: "How does the substitution of Zn or Mg for Ca affect the thermal properties and the dissolution behaviour of Bioglass® 45S5? "

93. Glastechnische Tagung, 13. - 15. Mai 2019, Jena, Deutschland

R. Wetzel, O. Bartzok, D.S. Brauer

Poster: "How does the substitution of Zn or Mg for Ca affect the thermal properties and the dissolution behaviour of Bioglass® 45S5? "

17. Thüringer Werkstofftag, 07. März 2019, Jena, Deutschland

R. Wetzel, O. Eckardt, P. Biehl, E. de Barra, F.H. Schacher, D.S. Brauer

Poster: "The effect of branched poly(acrylic acid) on the curing process and mechanical properties of dental glass ionomer cements "

15. Thüringer Werkstofftag, 30. März 2017, Jena, Deutschland